



FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Medicina Preventiva, Salud Pública y
Microbiología

EFFECTO DEL BLOQUEO BETA₁ ADRENÉRGICO EN LA REGRESIÓN PRECOZ DEL REMODELADO VENTRICULAR. ESTUDIO EXPERIMENTAL EN UN MODELO DE RATA HIPERTENSA

TESIS DOCTORAL

Carmen Fernández Riveira

MADRID 2012

Trabajo dirigido por los profesores

M^a BEGOÑA QUINTANA VILLAMANDOS

JOSÉ JAVIER SÁNCHEZ HERNÁNDEZ

M^a JESÚS DELGADO MARTOS



Facultad de Medicina

Departamento de Medicina Preventiva, Salud Pública y Microbiología

M^a BEGOÑA QUINTANA VILLAMANDOS, Doctor en Medicina y Cirugía, Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón (Departamento de Anestesiología y Reanimación del Hospital General Universitario Gregorio Marañón), Profesor Asociado del Departamento de Farmacología de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid.

JOSÉ JAVIER SÁNCHEZ HERNÁNDEZ, Doctor en Medicina y Cirugía, Profesor Titular del Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid.

M^a JESÚS DELGADO MARTOS, Doctor en Ciencias Biológicas, Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón (Laboratorio de Biología Molecular del Hospital General Universitario Gregorio Marañón), Profesor Titular de la Universidad Francisco de Vitoria de Madrid.

CERTIFICAN QUE:

El trabajo titulado: “EFECTO DEL BLOQUEO BETA₁ ADRENÉRGICO EN LA REGRESIÓN PRECOZ DEL REMODELADO VENTRICULAR. ESTUDIO EXPERIMENTAL EN UN MODELO DE RATA HIPERTENSA, presentado por D^a. Carmen Fernández Riveira, ha sido realizado bajo nuestra dirección y consideramos que reúne las condiciones para ser leído y defendido como TESIS DOCTORAL en la Universidad Autónoma de Madrid.

Y para que conste a efectos académicos, firmamos el presente CERTIFICADO en Madrid, a 18 de abril del año dos mil doce.

M^a Begoña Quintana

José Javier Sánchez

M^a Jesús Delgado

Este trabajo ha sido posible gracias a la financiación del Ministerio Español de Sanidad (Fondo de Investigaciones Sanitarias). Beca FIS 10/02831.

A todos los enfermos que aceptan su realidad de cada día con paz y a veces alegría,

que aceptan que su vida es diferente y no dejan de vivirla ni un solo instante,

que confían en nuestro ingenio y disculpan nuestra lentitud, cansancio y en algunas ocasiones torpeza,

que nos enseñan muchas veces al día, que nuestro trabajo es nuestra vida y que muchas vidas dependen de nuestro trabajo.

A mi madre que consiguió sentirse libre a pesar de su enfermedad, y hasta el último momento siguió soñando.....

AGRADECIMIENTOS

A la **Prof. Begoña Quintana Villamandos**, que es el alma y motor de este proyecto. Mi compañera y amiga que me enseña a ser constante y paciente, a no preocuparme de las distracciones del camino sino sólo del camino en si. Ella ha sido capaz de confiar en mí y despertar la inquietud de ir un poco más allá.

Al **Dr. Emilio Delgado Baeza** por creer y vivir para investigar.

Al **Prof. José Javier Sánchez Hernández** por acercar la medicina a la estadística y la estadística a la medicina.

A la **Prof. M^a Jesús Delgado Martos** que dió soporte y sentido biológico a todas las fases del estudio.

A la **Dra. M^a del Carmen Fernández Criado**, Directora del gabinete veterinario de la UAM y al personal de este por la ayuda en todo el trabajo principalmente en la fase experimental.

Al **Dr. Jose Juan Gómez de Diego**, Cardiólogo del hospital de la Paz, por su inestimable colaboración en este proyecto.

A la **Dra. Antonia Martos Rodríguez**, Químico, por su capacidad de integración de ideas que han ayudado a abrir nuevos campos de estudio en este proyecto.

A mis **amigos y compañeros** Dra. Cruz y Dra. De Miguel que me conocen, me quieren y me ayudan. Dr. Garutti que me habló de los Betabloqueantes y de muchas cosas más. Dra. Díaz Ruano y Dra. del Castillo que son modelos de trabajo y honestidad. Dra. Palencia que apareció de repente y se quedó.

Al **Servicio de Anestesia del Hospital General Universitario Gregorio Marañón**, a todos y cada uno de los anestesiólogos de este servicio. Este servicio grande y diferente con profesionales que comparten la noche y el día, risas, disgustos y retos anestésicos. En él todos sostienen una pieza insustituible del puzzle de la historia quirúrgica de este gran hospital.

Y por último en voz baja...desde lo más auténtico de mi ser:

GRACIAS A MI FAMILIA

A mi **madre** con la que siempre estoy, y a pesar de todo la echo tanto de menos. A mi **padre** que cuida de todos y desde su sencillez nos descubre los grandes secretos de la familia.

A mis hermanos **Rosa, Edu y María** que son distintos y únicos.

Para mi mejor PROYECTO DE VIDA:

Mi marido **Jesús**, que hace que la utopía pueda ser una actividad de todos los días.

Mis hijos. **Jaime** que pregunta y siente más de lo que nunca hubiera imaginado con nueve años. **Carmen** que tiene el magnetismo de la gente especial y **Pablo** que su alegría le propulsará hasta el espacio.

ÍNDICE

ÍNDICE	9
ABREVIATURAS	13
1 INTRODUCCIÓN	16
1.1 CARDIOPATÍA HIPERTENSIVA	17
1.2 HIPERTROFIA VENTRICULAR IZQUIERDA	19
1.2.1 Definición	19
1.2.2 Tipos de hipertrofia ventricular izquierda	19
1.2.3 Fisiopatología de la hipertrofia ventricular izquierda	21
1.2.4 Evolución clínica de la hipertrofia ventricular	22
1.3 FÁRMACOS BETABLOQUEANTES	24
1.3.1 Fisiología del betabloqueo.....	24
1.3.2 Farmacocinética y farmacodinamia de los betabloqueantes...	28
1.3.2.1 Farmacocinética	28
1.3.2.2 Farmacodinamia.....	30
1.3.3 Indicación clínica del betabloqueo	32
1.3.4 Clorhidrato de Esmolol	34
1.4 TRATAMIENTO DEL REMODELADO VENTRICULAR.....	36
1.4.1 Prevención de la hipertrofia ventricular izquierda	36
1.4.2 Beneficios de la regresión de la hipertrofia ventricular izquierda.	36
1.4.3 Regresión de la hipertrofia ventricular izquierda	38
1.5 LA RATA ESPONTÁNEAMENTE HIPERTENSA COMO MODELO ANIMAL DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL	41
1.6 JUSTIFICACIÓN	44

2	HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	45
2.1	HIPÓTESIS	47
2.2	OBJETIVOS	47
2.3	PLANTEAMIENTO	48
3	MATERIAL Y MÉTODO	50
3.1	MATERIAL	51
3.1.1	Animal de experimentación	51
3.1.2	Fármaco	52
3.1.3	Material anestésico y quirúrgico	53
3.1.3.1	Material anestésico	53
3.1.3.2	Material Quirúrgico	54
3.1.4	Material para el estudio fisiológico.....	55
3.1.5	Material para el estudio ecocardiográfico	56
3.1.6	Material para el estudio del metabolismo del miocardio.....	57
3.1.7	Material iconografía	58
3.2	MÉTODO	59
3.2.1	Método anestésico y quirúrgico	59
3.2.2	Método del estudio fisiológico.....	59
3.2.3	Método del estudio ecocardiográfico	61
3.2.4	Método del estudio del metabolismo miocárdico	64
3.2.5	Método estadístico	65
4	RESULTADOS.....	68
4.1	EFFECTO DEL TRATAMIENTO CON ESMOLOL SOBRE LOS PARÁMETROS FISIOLÓGICOS.....	69

4.2 EFECTO DEL TRATAMIENTO CON ESMOLOL SOBRE LOS PARÁMETROS ECOCARDIOGRÁFICOS.....	71
4.2.1 Geometría del ventrículo izquierdo	71
4.2.2 Función cardíaca.....	76
4.3 EFECTO DEL TRATAMIENTO CON ESMOLOL SOBRE EL METABOLISMO MIOCÁRDICO DE LA GLUCOSA.....	80
DISCUSIÓN.....	83
CONCLUSIONES.....	84
RESUMEN.....	84
BIBLIOGRAFÍA.....	84
ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS.....	84

ABREVIATURAS

AF %	Fracción de acortamiento
AMPc	Adenosina monofosfato cíclico
DdVI	Diámetro interno del ventrículo izquierdo al final de la diástole
DsVI	Diámetro interno del ventrículo izquierdo al final de la sístole
ETT	Ecocardiografía transtorácica
FDG	2-fluoro-2-deoxy-D-glucosa
FE %	Fracción de Eyección
FiO₂	Fracción inspirada de oxígeno
GPR	Grosor parietal relativo
HTA	Hipertensión arterial sistémica
HVI	Hipertrofia ventrículo izquierdo
IMVI	Índice de masa del ventrículo izquierdo
LGF	<i>Liver Growth Factor</i>
MLG	Modelos Lineales Generales
MVI	Masa ventrículo izquierdo
PET	Tomografía por emisión de positrones
PPd	Pared posterior del ventrículo izquierdo
ROI	Regiones de interés
SIVd	Septo interventricular

SHR	Rata espontáneamente hipertensa
SHR-E	Rata espontáneamente hipertensa tratada con esmolol
SUV	<i>Standardized uptake value</i>
TAC	Tomografía axial computerizada
TD	Tiempo de deceleración
VD	Volumen telediastólico
VS	Volumen sistólico
WKY	Rata Wistar Kyoto

INTRODUCCIÓN

El tema que se propone en este trabajo es objeto de una línea de investigación en la que se inicia nuestro grupo en el estudio de nuevas terapias en la regresión precoz del remodelado ventricular.

El objetivo de este trabajo es analizar el efecto precoz del bloqueo de los receptores β_1 adrenérgicos en la hipertrofia ventricular izquierda causada por la hipertensión arterial. Para aproximarnos al problema se propone el estudio del uso de un betabloqueante cardiosselectivo, el esmolol, y su efecto en la masa ventricular izquierda, función cardíaca y metabolismo miocárdico.

Este trabajo se realiza en un modelo establecido de estudio de la hipertensión arterial primaria humana, la rata espontáneamente hipertensa (SHR). Hemos administrado el tratamiento a la rata SHR a la edad de 14 meses; a esta edad, la rata SHR se considera un modelo de hipertrofia ventricular compensada (presenta hipertrofia ventricular izquierda, disfunción diastólica e hipercontractilidad).¹ Este modelo ha sido usado por distintos autores²⁻⁸ de cuyos trabajos se han extraído importantes aplicaciones en clínica humana.

Asumimos de entrada los límites de este trabajo. En primer lugar establecer que cualquier trabajo de experimentación animal es el inicio de la investigación traslacional. En segundo lugar, la hipertrofia ventricular izquierda sigue siendo una lesión insuficientemente conocida en la actualidad en lo referente a procesos morfológicos, histológicos y de biología molecular. Y, por último, no olvidemos la necesidad de ensayos clínicos aleatorizados que confirmen en humanos los resultados obtenidos en este trabajo.

1.1 CARDIOPATÍA HIPERTENSIVA

La hipertensión arterial sistémica (HTA) se define como presión arterial sistólica mayor o igual a 140 mmHg y/o presión arterial diastólica mayor o igual

a 90 mmHg o el tomar fármacos antihipertensivos para conseguir una situación de normotensión. La HTA es una de las patologías más prevalentes en las sociedades desarrolladas, y sobretodo cuanto más avanzada es la edad. Si unimos los datos de los países desarrollados y en vías de desarrollo, la HTA afecta al 25% - 35% de la población adulta, y se incrementa hasta el 60% - 70% en los mayores de 70 años. En España, datos del Ministerio de Sanidad indican que en la población entre 35 y 64 años la prevalencia se sitúa en torno al 30%.⁹

La HTA produce alteraciones conocidas en los llamados órganos diana (corazón, riñón, sistema nervioso central y sistema vascular), siendo determinantes de la morbilidad asociada a la enfermedad.

Inicialmente la HTA se relacionó con alteraciones como la hipertrofia ventricular izquierda (HVI) y/o presencia de insuficiencia cardíaca. Los avances en el conocimiento fisiopatológico, así como en los métodos diagnósticos, han permitido incluir en el concepto de cardiopatía hipertensiva la existencia de alteraciones en la función diastólica y en la reserva coronaria del ventrículo izquierdo sometido a hipertensión.⁹

La HVI es el sustrato anatómico y fisiopatológico fundamental de la afectación cardíaca en la HTA. La prevalencia de la HVI es del 10% - 20% en la población menor de 55 años, y del 20% - 60% en los mayores de 60 años¹⁰. La HTA leve-moderada se asocia con una HVI del 3% - 8% por electrocardiograma y del 12% - 30% por ecocardiograma, sin embargo, esta prevalencia llega hasta el 90% cuando la HTA es muy grave.¹¹ La HVI que en su origen surge como un mecanismo fisiológico de adaptación del ventrículo izquierdo al exceso de presión del sistema arterial, ha demostrado ser un factor de riesgo independiente de eventos cardiovasculares incluyendo la muerte.^{12,13} El valor predictivo de la HVI es homogéneo y lineal para la masa ventricular izquierda (MVI), se

correlaciona con la incidencia de cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca congestiva, arritmias y muerte súbita, así como con el desarrollo de accidente cerebrovascular.¹⁴ En los pacientes hipertensos con HVI detectada por electrocardiograma, el riesgo de mortalidad es de 1,5 a 6,8 veces mayor que el de los pacientes hipertensos sin HVI.¹⁵ El ecocardiograma demuestra que el riesgo de eventos cardiovasculares aumenta un 40 % por cada 39 g/m² de aumento de la MVI.¹⁶

1.2 HIPERTROFIA VENTRICULAR IZQUIERDA

1.2.1 Definición

En patología, la hipertrofia de la célula se define como “el aumento individual del tamaño de la célula que trae como consecuencia un aumento del tamaño y del peso del órgano”. Este es un mecanismo adaptativo que utiliza el corazón para ajustar la masa cardíaca a la carga hemodinámica. El miocito modifica su tamaño y su forma de acuerdo al estímulo que recibe. Así, la sobrecarga de volumen produce aumento de tamaño del miocito en longitud, sin embargo, la sobrecarga de presión produce este aumento en anchura.¹⁷

El concepto de hipertrofia ventricular izquierda incluye el aumento de la masa cardíaca en relación con la superficie corporal, es decir, el índice de masa cardíaca, siendo normal hasta 125 g/m².¹⁷ Por lo que la HVI podemos definirla como un aumento de la masa del ventrículo izquierdo indexada por el peso corporal.⁸

1.2.2 Tipos de hipertrofia ventricular izquierda

La hipertrofia patológica se caracteriza por presentar alteraciones importantes en los miocitos y en los componentes de la matriz extracelular. Se

altera principalmente la relación autocrina y paracrina en el miocardio, entre miocitos y fibroblastos, y el desarrollo de la circulación coronaria no acompaña proporcionalmente al crecimiento de los miocitos. Sin embargo, en la hipertrofia fisiológica el miocardio desarrolla un proceso de adaptación que involucra proporcionalmente al miocito, matriz extracelular y vasos.¹⁷

En los estudios ecocardiográficos, para valorar la morfología del ventrículo izquierdo en pacientes con hipertensión arterial, se han tomado en consideración los siguientes parámetros: índice de masa del ventrículo izquierdo (IMVI) y grosor parietal relativo (GPR). Con los parámetros citados se han descrito cuatro grupos de geometría del ventrículo izquierdo¹⁸, a saber:

- 1- Normal: el IMVI y GPR se encuentran dentro de los límites normales.
Un 45 %-55 % de los pacientes hipertensos presentan un patrón normal.
- 2- Remodelado concéntrico: el IMVI es normal, pero el GPR es superior a 0,44. Afecta al 12 %-17 % de los pacientes hipertensos.
- 3- Hipertrofia excéntrica: el IMVI está aumentado y el GPR es normal.
Afecta al 18 %- 24 % de los pacientes hipertensos.
- 4- Hipertrofia concéntrica: el IMVI y GPR están aumentados. Afecta al 9 %-16 % de los pacientes hipertensos.

La hipertrofia concéntrica es el patrón característico de la HTA, relacionándose con un mayor riesgo de insuficiencia cardíaca congestiva y de accidentes cerebrovasculares.^{19,20} Sin embargo, la hipertrofia excéntrica presenta un mayor riesgo de cardiopatía isquémica.¹⁹

1.2.3 Fisiopatología de la hipertrofia ventricular izquierda

El crecimiento del ventrículo izquierdo en respuesta a la HTA se desarrolla en función de un doble mecanismo¹⁸:

1- Hemodinámico: el aumento de la presión arterial produce un aumento de la presión intraventricular, y por ende, aumento del estrés de la pared del ventrículo, lo que da lugar a un estímulo de síntesis proteica y síntesis local de sustancias tróficas.

2- No hemodinámico: mediado por sustancias neurohormonales como la angiotensina II, aldosterona, noradrenalina, insulina y otros factores de crecimiento (factor de crecimiento transformante), que promueven la hipertrofia del miocito y el depósito de la matriz extracelular. También se incluyen factores genéticos en el desarrollo de la HVI.²¹

Desde el punto de vista fisiopatológico, la hipertensión arterial afecta al miocardio en dos períodos evolutivos.²² La sobrecarga de presión se caracteriza por un período inicial de compensación en el que la hipertrofia concéntrica del ventrículo izquierdo normaliza el estrés sistólico parietal y la contractilidad se mantiene. Al período de compensación, que puede durar de meses a años, le sigue el período de descompensación hacia la insuficiencia cardíaca cuando el tratamiento antihipertensivo no es eficaz. Este último período se caracteriza por el compromiso del llenado ventricular durante la diástole (disfunción diastólica), el compromiso progresivo de la contractilidad (disfunción sistólica) y la dilatación de la cámara ventricular. La transición de hipertrofia compensadora a la insuficiencia cardíaca se acompaña de cambios celulares y tisulares: pérdida del número de miocitos debido tanto a apoptosis como a necrosis, cambios en la unidad motora y del citoesqueleto de los miocitos, y alteraciones en el

metabolismo de la matriz extracelular que conducen a la fibrosis del miocardio.²³ La fibrosis progresiva del ventrículo izquierdo puede ser el factor estructural que establezca la diferencia entre la hipertrofia compensadora y el remodelado patológico asociados a la HTA.²³

1.2.4 Evolución clínica de la hipertrofia ventricular

La HVI puede mantenerse en una condición estable durante un largo período de tiempo o evolucionar en dos sentidos: hacia la descompensación o la regresión.¹⁷

En el inicio, la HVI se considera un daño orgánico subclínico (asintomático). Si no se trata evoluciona al daño clínico (sintomático), y posteriormente surgen los eventos cardiovasculares.²⁴ Como eventos cardiovasculares más frecuentes y graves se consideran:

1- *Cardiopatía isquémica*: la HTA es el principal factor de riesgo de la cardiopatía hipertensiva, y su asociación es homogénea y continua con los niveles de presión arterial. En el estudio de Framingham, tras 18 años de seguimiento, la incidencia anual de cardiopatía isquémica en los pacientes con presión arterial por encima de 160/95 mmHg fue 2,45 veces superior a la de la población normotensa.

La cardiopatía isquémica es una de las complicaciones de la HVI, y es producida por:

- Lesiones obstructivas ateroscleróticas en las arterias coronarias epicárdicas, es la denominada enfermedad coronaria.

- Disfunción endotelial que deteriora la vasodilatación mediada por el óxido nítrico, comprometiendo el flujo y la reserva coronaria.

- Disminución del flujo de reserva coronaria por alteraciones anatómicas de las arterias coronarias, aumento de la presión telediastólica y desequilibrio entre el aumento de la masa miocárdica (miocito) y la angiogénesis.

- Aumento del depósito vascular y perivascular de colágeno que produce fibrosis intersticial y vascular.

La presión arterial sistólica es el principal determinante de la cardiopatía isquémica, mientras que la presión arterial diastólica por encima de los 60 años no es un factor de riesgo.²⁵

2- *Insuficiencia cardíaca*: los primeros estudios de seguimiento de la evolución natural de la HTA realizados a mediados del siglo pasado, mostraron cómo la insuficiencia cardíaca era una de las principales complicaciones de la HTA no tratada²⁶, siendo la HTA el principal factor de riesgo prevenible de la insuficiencia cardíaca.¹⁸

La HVI debida a la HTA de larga duración se asocia con alta incidencia de insuficiencia cardíaca congestiva. La mortalidad al año de estos pacientes varía entre el 25 % para la clase funcional II y el 77 % para la clase funcional IV.²⁷ A pesar del tratamiento de la insuficiencia cardíaca, la reducción de la morbimortalidad es moderada y el pronóstico de estos pacientes sigue siendo muy desfavorable.¹⁸

La disfunción diastólica asintomática es un hallazgo muy frecuente en el paciente hipertenso. Se caracteriza por una alteración en el llenado ventricular izquierdo y se expresa habitualmente por una alteración de la relajación ventricular.¹⁸ La presencia de este patrón de alteración de la relajación por ecocardiografía se asocia con un mayor riesgo cardiovascular en el paciente hipertenso.²⁸

La disfunción sistólica es un estadio más evolucionado de la afectación cardíaca en el paciente hipertenso, apareciendo años después de la disfunción diastólica.¹⁸ El efecto de la HVI sobre la isquemia miocárdica predispone aún más a la insuficiencia cardíaca congestiva.²⁹

3- Arritmias y muerte súbita. La evolución de la HTA asociada a la HVI condiciona la aparición de arritmias desencadenadas por: la prolongación del potencial de acción, fibrosis miocárdica, hiperactividad del sistema nervioso autónomo, aumento del estrés del ventrículo izquierdo y alteraciones iónicas. Las arritmias son más frecuentes a medida que aumenta la masa ventricular.^{30,31} El riesgo relativo calculado para el desarrollo de la fibrilación auricular crónica en los pacientes hipertensos es de 1,9 mientras que se eleva a 3,0 cuando además de la HTA presentan HVI.³² La HVI es la causa principal de las arritmias ventriculares en la HTA, de modo que por encima de un índice de masa crítica entre 170-180 g/m² se produce un aumento de las extrasístoles ventriculares, con frecuencia potencialmente malignas.³³ La muerte súbita se asocia normalmente a arritmias ventriculares complejas desencadenadas por la HVI o por la isquemia miocárdica asociada.³⁴

1.3 FÁRMACOS BETABLOQUEANTES

1.3.1 Fisiología del betabloqueo

Los betabloqueantes son fármacos que se unen a los receptores beta y producen un bloqueo de la unión de la epinefrina y la norepinefrina a los mismos. Este bloqueo inhibe los efectos fisiológicos del sistema nervioso simpático, por lo tanto, podemos decir que los betabloqueantes son fármacos simpaticolíticos. Algunos betabloqueantes, cuando se unen al receptor beta, lo activan de forma parcial mientras bloquean la unión de la norepinefrina al mismo. Este agonismo

parcial proporciona una información básica de la actividad simpática, denominándose actividad simpaticomimética intrínseca.³⁵

Los receptores beta-adrenérgicos están situados en la membrana celular y forman parte del sistema de la adenilatociclasa, y como otros receptores de membrana, se encuentran ligados a proteínas G. El receptor es de naturaleza proteica y en la actualidad conocemos su secuencia de aminoácidos y sus genes clonados. Los trabajos iniciales al respecto proceden de Ahlquist y cols.³⁶ quienes demostraron la existencia de dos clases de receptores adrenérgicos: alpha (α) y beta (β) en base a la potencia de los agentes agonistas. Los receptores α son activados con mayor sensibilidad por la noradrenalina, después por la adrenalina y finalmente por el isoproterenol. Los receptores β , por el contrario, son inicialmente activados por el isoproterenol, después por la adrenalina y por último por la noradrenalina.

La utilización de los antagonistas adrenérgicos sugirió la existencia de subtipos de receptores α y β , y la existencia de los receptores presinápticos de autorregulación.

Los receptores α se clasifican en α_1 y α_2 , pre y postsinápticos. Los receptores α_1 son postsinápticos, se acoplan a la fosfolipasa C y ejercen sus efectos liberando calcio intracelular mediante la acción de los segundos mensajeros inositol trifosfato y diacilglicerol. Los receptores α_2 postsinápticos desencadenan un mecanismo de acción similar. Los receptores α_2 presinápticos, de autorregulación negativa, provocan una inhibición de la adenilciclasa y disminuyen los niveles de adenosina monofosfato cíclico (AMPc) cuando se activan, inhibiendo la liberación del neurotransmisor.

Los receptores β adrenérgicos se clasifican en:

Receptor β_1 adrenérgico

Los receptores β_1 adrenérgicos se encuentran localizados principalmente en el corazón. Son postsinápticos y su activación produce aumento de la fuerza de contracción (efecto inotrópico positivo), aumento de la frecuencia cardíaca (efecto cronotrópico positivo) y aumento en la velocidad de conducción (efecto dromotrópico positivo). El aumento de la fuerza de contracción y de la frecuencia cardíaca provoca un aumento del consumo de oxígeno y del trabajo cardíaco (aumento del volumen sistólico y del volumen minuto). El aumento del automatismo cardíaco que produce la activación de estos receptores ocurre en el nodo sinusal, nodo aurículoventricular, haz de Hiss y fibras de Purkinje, que por sobreestimulación puede originar extrasístoles por aparición de marcapasos ectópicos.

Los receptores β_1 adrenérgicos son estimulados por la noradrenalina y la adrenalina de forma equipotente, también son estimulados por la dobutamina y la dopamina, y el isoproterenol se comporta como un agonista total. Estos receptores también se encuentran en el aparato yuxtaglomerular y producen un aumento de la secreción de renina.

Receptor β_2 adrenérgico

Los receptores β_2 adrenérgicos son postsinápticos. Estos receptores son más sensibles a la adrenalina que a la noradrenalina, y se encuentran en el músculo liso (su activación produce relajación del músculo liso en arteriolas, vénulas, bronquios, estómago e intestino, vesícula y conductos biliares, músculo detrusor de la vejiga, útero y cápsula esplénica), el músculo esquelético (su activación produce aumento de la glucógenolisis y gluconeogénesis, aumento de

la captación de potasio y aumento de la contractilidad), el hígado (su activación produce aumento de la glucógenolisis y la gluconeogénesis), y en las células beta de los islotes de Langerhans (su activación produce una mayor secreción de insulina).

Receptor β_3 adrenérgico

Los receptores β_3 adrenérgicos han sido identificados recientemente. Son considerados receptores atípicos porque no son bloqueados, o lo son muy escasamente por el propanolol y otros fármacos que bloquean los receptores β clásicos. Los receptores β_3 adrenérgicos son de 3 a 10 veces más sensibles a la noradrenalina que a la adrenalina, y el isoprotrenol también produce su activación. Estos receptores están localizados en los adipositos, y su activación estimula las lipasas específicas para inducir lipólisis y elevación de la lipemia.

Los tres subtipos de receptores β adrenérgicos han sido purificados, su secuencia de aminoácidos ha sido determinada, y sus genes clonados a partir de material humano.

Receptor β presináptico

El receptor β presináptico pertenece al grupo de los receptores β_2 , y forma parte, junto con los receptores α_2 presinápticos, de un entramado mecanismo de autorregulación de la liberación de catecolaminas en la terminal adrenérgica. Estos receptores están localizados en la membrana axonal presináptica y son sensibles a las concentraciones de aminas en el espacio sináptico, modulando a través de la inducción de mecanismos intracelulares la descarga de neurotransmisores por estímulo nervioso. Los receptores beta presinápticos son más sensibles a las catecolaminas que los receptores α_2 , por lo que se activan en presencia de pocas moléculas y estimulan la liberación de

noradrenalina y adrenalina. Estos receptores también se activan con el isoproterenol y los agonistas selectivos de los receptores β_2 .

La activación de los distintos tipos de receptores β adrenérgicos está mediada por la proteína G que estimula la adenilatociclase produciendo aumento del AMPc en el interior del miocito; esto activa a la protein-kinasa A, abriéndose los canales de calcio y produciendo un aumento del calcio intracelular y la contracción del miocito.³⁵

Los receptores β_1 adrenérgicos se encuentran principalmente en el corazón (70-80% del total), sin embargo, en pacientes con patología cardíaca (miocardiopatía isquémica o dilatada) hay una regulación a la baja con una relación de $\beta_1:\beta_2$ de 50:50.³⁷ La estimulación de los receptores β_1 adrenérgicos, produce inotropismo y cronotropismo positivo, vasodilatación coronaria y liberación de renina. Los receptores β_2 adrenérgicos se localizan en órganos diferentes al corazón, y su estimulación produce broncodilatación, vasodilatación, relajación uterina y gastrointestinal, estimulación de la glucógenolisis y gluconeogénesis, y captación del potasio intracelular (hipopotasemia). Por último, el receptor β_3 adrenérgico interviene en la regulación del metabolismo, y últimamente también se le atribuye cierto efecto inotrópico negativo; esto explica la alta tasa de este receptor en los pacientes con fallo cardíaco y su posible papel en la insuficiencia cardíaca.³⁸

1.3.2 Farmacocinética y farmacodinamia de los betabloqueantes

1.3.2.1 Farmacocinética

Existen importantes diferencias entre los fármacos betabloqueantes.³⁹

Fármacos lipofílicos

Los fármacos lipofílicos (metoprolol, propanolol, timolol) se absorben por completo y con rapidez en el tracto gastrointestinal pero son metabolizados de forma intensa en la pared intestinal y en el hígado (efecto de primer paso), por lo que su biodisponibilidad oral es baja (10-30%). Este fenómeno se observa en los pacientes con alteración del flujo hepático, edad avanzada, insuficiencia cardíaca congestiva o cirrosis hepática. Estos fármacos presentan una vida media de eliminación corta (1-5 horas), y pueden penetrar con facilidad en el sistema nervioso central, por lo que se asocian a una mayor incidencia de efectos secundarios centrales.

Fármacos hidrofílicos

Los fármacos hidrofílicos (atenolol, esmolol) se absorben de forma incompleta en el tracto gastrointestinal y son eliminados por el riñón sin modificarse o como metabolitos activos. Estos fármacos presentan una vida media más larga (6-24 horas) que los betabloqueantes lipofílicos, y no interactúan con otros fármacos metabolizados por el hígado. Estos fármacos raramente cruzan la barrera hematoencefálica y su vida media de eliminación aumenta cuando el filtrado glomerular está disminuido (edad avanzada, insuficiencia renal previa...).

Fármacos de eliminación equilibrada

El bisoprolol presenta un metabolismo de primer paso bajo, penetra en el sistema nervioso central, y se elimina en partes iguales por las vías hepática y renal. El carvedilol tiene una baja disponibilidad oral como resultado de un intenso efecto de primer paso, y se elimina mediante metabolismo hepático. El

esmolol es un fármaco de acción ultracorta y es rápidamente hidrolizado por las esterasas eritrocitarias.

1.3.2.2 Farmacodinamia

El mecanismo de acción de los betabloqueantes no se conoce en profundidad, observándose diferencias entre los distintos fármacos. Los efectos de los betabloqueantes en un corazón normal en reposo son poco evidentes, sin embargo, adquieren importancia cuando se produce una descarga simpática de cierta intensidad como consecuencia de situaciones fisiológicas o patológicas como el ejercicio físico y situaciones de estrés intenso. Los betabloqueantes presentan los siguientes mecanismos de acción^{35,39}:

Efecto antihipertensivo. Los mecanismos responsables del efecto antihipertensivo de los betabloqueantes son poco conocidos, entre ellos se han implicado la reducción del gasto cardíaco, la inhibición de la actividad de la renina plasmática, el aumento de los niveles plasmáticos y la excreción urinaria de prostaciclina y prostaglandina E2, la reducción de la síntesis y liberación de endotelina-1, el efecto hipotensor a nivel del sistema nervioso central por disminución del tono simpático, la disminución de los niveles de calcio citosólico, y disminución del tono alfa-adrenérgico vascular por el bloqueo de los receptores β_2 presinápticos (este mecanismo explicaría el descenso de las resistencias vasculares que se produce al cabo de algunos días de tratamiento con betabloqueantes).

Efecto antiisquémico. Los betabloqueantes disminuyen la demanda de oxígeno miocárdico al disminuir la frecuencia cardíaca, contractilidad y presión arterial sistólica. La disminución de la frecuencia cardíaca prolonga el período de llenado diastólico y la duración de la perfusión coronaria.

Mejoría de la estructura y función del ventrículo izquierdo. Los betabloqueantes reducen el tamaño del ventrículo y aumentan la fracción de eyección. La función cardíaca mejora a expensas de la disminución de la frecuencia cardíaca, reducción de la demanda de oxígeno miocárdica, inhibición de la producción de ácidos grasos inducida por las catecolaminas de los tejidos adiposos, regulación al alza los receptores β adrenérgicos, y reducción del estrés oxidativo del miocardio.

Efecto antiarrítmico. Los betabloqueantes reducen el tono simpático y la isquemia miocárdica, mejoran la función barorrefleja y previenen la hipocaliemia inducida por las catecolaminas.

Otros efectos cardiovasculares a destacar son la inhibición de la apoptosis cardíaca mediada por la activación de la vía β -adrenérgica, la reducción del estrés mecánico impuesto a la placa que previene su rotura, y la alteración en la expresión de genes miocárdicos. Por último, algunos betabloqueantes presentan propiedades antioxidantes e inhiben la proliferación de la célula muscular lisa vascular.

Efecto sobre la musculatura lisa bronquial. El bloqueo de los receptores β_2 adrenérgicos localizados en el músculo liso bronquial produce broncoconstricción.

Efectos metabólicos. Los betabloqueantes producen reducción de la tolerancia a la glucosa, lentificación de la respuesta a la hipoglucemia insulínica, bloqueo de la lipólisis inducida por el ejercicio y aumento de los triglicéridos en el plasma. Estos fármacos también reducen la liberación de renina de forma paralela a la reducción de la frecuencia cardíaca.

Efectos sobre sistema nervioso central. Los efectos centrales de los betabloqueantes se deben al paso de la barrera hematoencefálica (liposolubilidad) y consisten básicamente en insomnio.

Otras acciones farmacológicas. Los betabloqueantes poseen una acción anestésica local, produciendo una reducción de la despolarización de la célula miocárdica por inhibición en la conductancia del sodio a través de las membranas (acción estabilizante de membrana). Estos fármacos tienen cierto efecto antiagregante plaquetar y reducen la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno, efectos que contribuyen a su acción antianginosa. Los betabloqueantes inhiben la producción de humor acuoso y disminuyen la presión intraocular.

1.3.3 Indicación clínica del betabloqueo

Los beneficios e indicaciones clínicas de los betabloqueantes están claramente definidos en numerosas enfermedades cardiovasculares^{39,40}:

Infarto agudo de miocardio. Durante la fase aguda del infarto de miocardio los betabloqueantes están indicados en toda clase de pacientes sin contraindicaciones (clase I grado de evidencia A). Estos limitan el tamaño del infarto, reducen las arritmias potencialmente mortales, alivian el dolor y reducen la mortalidad incluida la muerte súbita.

Prevención secundaria tras el infarto de miocardio. Los betabloqueantes están recomendados en el tratamiento a largo plazo (de forma indefinida) en todos los pacientes que se recuperen del infarto agudo de miocardio y no presenten contraindicaciones (clase I grado de evidencia A).

Síndrome coronario agudo sin elevación del ST. Estos pacientes deben ser tratados con betabloqueantes tan pronto como sea posible para controlar la

isquemia y prevenir el infarto agudo de miocardio o el reinfarto (clase I, grado de evidencia B). Tras la fase aguda, todos los pacientes deben ser tratados con betabloqueantes durante un largo período de tiempo para la prevención secundaria (clase I grado de evidencia A).

Cardiopatía isquémica crónica estable. Se debe considerar el betabloqueante como tratamiento de primera elección en pacientes con angina o isquemia crónica e hipertensión, infarto previo o función ventricular deprimida ya que parece que son infrautilizados en estas indicaciones. Estos fármacos son muy efectivos para controlar la angina inducida por el ejercicio, mejorar la capacidad de ejercicio y reducir o suprimir los episodios isquémicos sintomáticos y asintomáticos.

Insuficiencia cardíaca. Todos los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica estable leve, moderada, o severa, producida por miocardiopatías isquémicas o no isquémicas y con fracción de eyección del ventrículo izquierdo reducida deben ser tratados con betabloqueo teniendo en cuenta las contraindicaciones. En pacientes con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo, con o sin insuficiencia cardíaca sintomática tras un infarto agudo de miocardio, se recomienda el tratamiento a largo plazo con betabloqueantes además de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina para reducir la mortalidad. Por último, los betabloqueantes están indicados en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica y función sistólica conservada. Estos fármacos están claramente infrautilizados en la insuficiencia cardíaca.

Arritmias. Los betabloqueantes están indicados en el tratamiento de la taquicardia supraventricular, taquicardias en el síndrome de Wolff-Parkinson-White, fibrilación auricular, flutter auricular y arritmias ventriculares.

Otras indicaciones clínicas. Los betabloqueantes están indicados en la prevención de la muerte súbita, tratamiento de la hipertensión arterial (clase I, grado de evidencia A), miocardiopatía hipertrófica, y uso profiláctico en cirugía no cardíaca.³⁷

1.3.4 Clorhidrato de Esmolol

El esmolol es un derivado del grupo fenoxipropanolamina con una estructura $C_{16}H_{26}NO_4$. Es un bloqueador betaadrenérgico cardiosselectivo, es decir, con acción sobre los receptores β_1 , de administración intravenosa, con una vida media de distribución rápida, inicio de acción de aproximadamente 2 minutos, y vida media de eliminación extremadamente corta de 9 minutos (rango 4-16 minutos). El esmolol es metabolizado rápidamente por las esterasas de los hematíes en un metabolito ácido (ASL-8123) y en metanol. A los 20-30 minutos de cesar la perfusión la concentración plasmática de esmolol es indetectable. La rapidez a la que se produce el aclaramiento del esmolol se debe a su distribución desde la sangre a los tejidos, y sobretudo a su rápido metabolismo. El aclaramiento del esmolol es tres veces superior al gasto cardíaco en reposo y 14 veces al flujo sanguíneo hepático. El metabolismo y la eliminación del esmolol son independientes de la función hepática y renal, únicamente el 1-2% del esmolol administrado se elimina sin degradar por la orina, sin embargo, el metabolito ácido del esmolol se elimina por la orina y aunque tiene una actividad bloqueadora beta mínima, con una potencia 1500 veces menor que el esmolol, puede acumularse en los pacientes con insuficiencia renal grave por lo que en estos casos se debe realizar ajuste de dosis. El esmolol, gracias a su propiedades farmacocinéticas, ofrece a diferencia de los otros fármacos betabloqueadores adrenérgicos la posibilidad de un rápido efecto terapéutico y una rápida reversibilidad de sus efectos.⁴¹

El esmolol actúa sobre el sistema de conducción del nodo sinusal y del nodo aurículoventricular, prolongando el tiempo de recuperación y el período refractario. Este efecto electrofisiológico da lugar a la disminución de la frecuencia cardíaca y al alargamiento del intervalo PR que produce el esmolol.

El esmolol produce disminución de la presión arterial mediante el bloqueo de los receptores β_1 adrenérgicos, sin embargo, algún otro mecanismo podría estar implicado.⁴²⁻⁴⁴ El descenso de la presión arterial sistólica es 4-5 veces mayor que el descenso de la presión arterial diastólica.

Ambos efectos, la disminución de la frecuencia cardíaca y la presión arterial producidos por el esmolol son dosis dependiente.⁴⁵

A lo largo de la literatura encontramos estudios que muestran la disminución de isquemia miocárdica y arritmias con la administración de esmolol durante el período perioperatorio en los pacientes sometidos a cirugía cardíaca²⁴ y no cardíaca.⁴⁶⁻⁴⁷ Un reciente estudio de meta-análisis, en el que se incluyen 67 estudios randomizados, confirma el efecto cardioprotector del esmolol al disminuir la incidencia de isquemia miocárdica en el paciente intervenido quirúrgicamente.⁴⁵

El esmolol está indicado en el tratamiento de la taquicardia supraventricular (fibrilación auricular, flutter auricular y taquicardia sinusal), y la taquicardia e hipertensión arterial durante el período perioperatorio. En general, el esmolol está indicado en las situaciones clínicas que requieren un bloqueo de los receptores fácilmente reversible.⁴¹

1.4 TRATAMIENTO DEL REMODELADO VENTRICULAR

1.4.1 Prevención de la hipertrofia ventricular izquierda

La prevalencia de la HVI se relaciona con la edad, según el estudio de Framingham oscila en un 6% en menores de 30 años y hasta 43% a los 70 años, sexo (menor en la mujer), peso, valor de la presión arterial (oscila entre 20% en casos de HTA leve hasta 50% en casos de HTA grave) y tiempo de evolución de la HTA y la existencia de comorbilidades, por lo que su prevención se centrará en la actuación sobre los factores modificables, y sobretodo sobre el componente hemodinámico. El control adecuado de la presión arterial durante largos períodos de tiempo ha sido eficaz en la prevención de la HVI,⁴⁸ siendo la presión arterial sistólica más importante que la diastólica en el desarrollo de la HVI.⁴⁹ La actuación sobre el componente no hemodinámico de la HVI podría ser también una medida preventiva eficaz.⁵⁰

1.4.2 Beneficios de la regresión de la hipertrofia ventricular izquierda

La disminución de la masa ventricular izquierda en los pacientes con HVI está asociada con una mejoría de la función sistólica, posible mejoría de la función diastólica, cambios en el sistema nervioso autónomo, disminución de las arritmias ventriculares y mejoría de la reserva coronaria.⁵¹

La regresión de la masa ventricular izquierda mejora la supervivencia en los pacientes con HTA.⁵² Datos procedentes de las cohortes de Framingham demuestran menor incidencia de eventos cardiovasculares en los pacientes sin HVI, o en pacientes con disminución de la masa ventricular izquierda tras el tratamiento.⁵³ El primer estudio que demostró un mejor pronóstico cardiovascular tras la regresión de la HVI en los pacientes hipertensos no apareció hasta

1995.⁵⁴ Posteriormente, el estudio MAVI (*MAssa Ventricolare sinistra nell'Ipertensione*) mostró la relación de la masa ventricular izquierda por ecocardiografía con la morbilidad cardiovascular, reflejando la importancia de la prevención y la regresión de la hipertrofia en el manejo de los pacientes asintomáticos con hipertensión arterial.¹⁶ La persistencia de HVI, a pesar del tratamiento, supone un riesgo elevado de complicaciones cardiovasculares que multiplica por tres el riesgo de las mismas si comparamos con pacientes con regresión.¹⁸ En un estudio de meta-análisis que incluye 1.064 pacientes, y que recoge los estudios sobre la evolución de la masa ventricular izquierda por ecocardiografía antes y después del tratamiento antihipertensivo, en los pacientes con regresión de la HVI se observó una reducción significativa del 59 % del riesgo de complicaciones cardiovasculares con respecto a los pacientes en los que no se observó regresión de la HVI o en los que apareció HVI en el seguimiento. Los pacientes con regresión de HVI y la población con MVI normal no presentaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al riesgo cardiovascular.⁵⁵

El estudio *Heart Outcomes Prevention Evaluation* (HOPE) mostró una mayor incidencia de eventos cardiovasculares y muerte súbita en los pacientes en los que no se observó regresión de la HVI, o que empeoraron a lo largo del seguimiento, sin embargo, la regresión de la HVI se mostró independiente de las cifras de presión arterial; posiblemente el efecto del ramipril esté mediado por mecanismos no hemodinámicos, por ejemplo la disminución de la angiotensina II, factor trófico de gran relevancia.⁵⁰

A tenor de lo citado previamente se puede concluir que el tratamiento farmacológico de la HVI, actuando sobre los mecanismos hemodinámicos y no

hemodinámicos, es eficaz en la regresión de la HVI y en la prevención de las complicaciones cardiovasculares de la HTA.⁵⁶

1.4.3 Regresión de la hipertrofia ventricular izquierda

Dada la trascendencia de la HVI como factor de riesgo surgen múltiples estudios que demuestran la regresión de la HVI, incluso la normalización de la masa ventricular izquierda con fármacos antihipertensivos de primera línea (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, bloqueadores de los receptores de angiotensina, betabloqueantes adrenérgicos, antagonistas de los canales del calcio y diurético) tras tratamientos crónicos.^{57,58}

El tratamiento de la hipertrofia ventricular con terapia mixta (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, betabloqueantes adrenérgicos, antagonistas de los canales del calcio y diuréticos) no mostró diferencias en la regresión de la hipertrofia con respecto a la monoterapia.⁵⁹ Sin embargo, los betabloqueantes han mostrado, en diversos estudios de meta-análisis, una menor regresión de la hipertrofia ventricular con respecto a los demás grupos de fármacos antihipertensivos de primera línea, siendo los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, los bloqueadores de los receptores de angiotensina, y los antagonistas de los canales del calcio los más efectivos.^{60,61}

Un reciente estudio de meta-análisis (incluyó 31 estudios con betabloqueantes: 20 con atenolol, 3 con metropolol y solamente 1 con nebivolol) confirmó esta inferioridad de los betabloqueantes en la regresión de la hipertrofia ventricular⁶², que podría explicarse por una menor disminución de la presión arterial central por los betabloqueantes sin propiedades vasodilatadoras como es el atenolol, con respecto a los betabloqueantes que sí tienen propiedades vasodilatadores como el nebivolol.⁶³ La disminución de la presión arterial sistólica central (presión

arterial invasiva) está directamente relacionada con la disminución de la masa ventricular izquierda,⁶³ y se ha demostrado que esta presión arterial es más importante que la presión arterial sistólica braquial (presión arterial no invasiva) en la reducción de la hipertrofia ventricular.⁶⁴

Esta inferioridad de los betabloqueantes con respecto a los demás grupos de fármacos antihipertensivos también puede reflejar diferentes cifras en el control de la presión arterial entre los diversos estudios incluidos en los meta-análisis.⁶⁵

Un estudio de meta-análisis en el que se incluyeron más de 100 estudios (2.357 pacientes) mostró una fuerte relación entre la reducción de la presión arterial y la regresión de la masa ventricular izquierda con la administración de fármacos antihipertensivos durante un año: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, betabloqueantes adrenérgicos, antagonistas de los canales del calcio y diuréticos.⁶¹ Sin embargo, los fármacos vasodilatadores puros como la hidralazina disminuyeron la presión arterial sin producir regresión de la masa ventricular izquierda.⁶⁶ Por lo que la disminución de la presión arterial no es el único factor relacionado con este efecto.⁶⁷

La reducción de la masa ventricular izquierda depende del descenso adecuado de la presión arterial.⁶⁵ Un estudio reciente mostró reducciones equivalentes de la masa ventricular izquierda tras el tratamiento con la combinación de tres fármacos antihipertensivos (carvedilol/lisinopril; atenolol/lisinopril; lisinopril) en pacientes con HTA e HVI, manteniendo una presión arterial sistólica menor de 130 mmHg y diastólica igual o menor de 80 mmHg durante un año; parece ser que el objetivo del tratamiento de la HVI es conseguir una presión arterial de 130/80 mmHg.⁶⁸ Ernest y cols.⁶⁹ mostraron que

un mayor descenso de la presión arterial tras tratamiento antihipertensivo, en los pacientes con HTA e HVI, podría disminuir la mortalidad de estos pacientes.

El desarrollo de la hipertrofia ventricular en los pacientes con HTA no parece depender exclusivamente de las cifras de presión arterial; otros mecanismos podrían estar involucrados, como el índice de masa corporal, la diabetes mellitus tipo 2, las propiedades viscoelásticas de las grandes arterias y la hiperactividad neurohumoral. Por otra parte, la regresión de la HVI no se logra del mismo modo en todos los pacientes hipertensos, ya que en los obesos, diabéticos tipo 2, o los pacientes con síndrome metabólico el tratamiento es menos efectivo. En un reciente trabajo, un grupo de pacientes hipertensos con HVI, seguidos durante 2 años, el tratamiento antihipertensivo no logró la regresión de la masa ventricular izquierda en una tercera parte de los casos, a pesar de que el descenso de las cifras de presión arterial fue significativo desde el punto de vista estadístico, y relevante desde el clínico; y en la mitad de los pacientes hipertensos con HVI en los que no se alcanzaron las metas terapéuticas de presión arterial, el índice de masa ventricular izquierda se redujo a valores normales.⁷⁰ Por lo que no sólo los valores de presión arterial logrados con el tratamiento determinan la regresión de la masa ventricular izquierda, otras variables como un mejor control glucémico, un índice de masa corporal apropiado, o una modulación de la actividad neurohumoral deberán tenerse en cuenta.⁷⁰

Nuevas estrategias terapéuticas surgen para tratar la hipertensión arterial y la hipertrofia miocárdica, las estatinas (inhibidores de 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa). Las estatinas producen regresión de la hipertrofia ventricular, reducen la fibrosis miocárdica, disminuyen la inestabilidad eléctrica asociada a la hipertrofia cardíaca y también mejoran la función cardíaca,

disminuyendo la mortalidad. El mecanismo de este efecto protector se está investigando. Las estatinas mejoran la función endotelial y disminuyen la presión arterial sistólica, producen inhibición de la activación neurohumoral en el miocardio, disminuyen la producción de factores de crecimiento, marcadores de la inflamación y del estrés oxidativo, e inhiben la producción de expresión de genes relacionados con el crecimiento miocárdico.⁶⁸

1.5 LA RATA ESPONTÁNEAMENTE HIPERTENSA COMO MODELO ANIMAL DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Debido a la complejidad de la fisiopatología de la hipertensión, los ensayos en animales de experimentación son muy útiles para investigar factores concretos que puedan participar en el desarrollo o el mantenimiento de la enfermedad, y como instrumento de ensayo de fármacos antihipertensivos. Entre los modelos animales para el estudio de la hipertensión arterial primaria destaca la rata SHR. Esta cepa fue desarrollada por el grupo de Okamoto, mediante la selección y el cruce de ratas de la cepa Wistar Kyoto (WKY) que presentaban una presión arterial elevada.⁷¹ La cepa WKY se estableció en 1971 como control normotenso, y también se desarrolló a partir de una colonia Wistar Kyoto a través del cruce entre hermanos.⁷² La diferencia genética entre las ratas SHR y WKY es sustancial, comparable a la máxima divergencia que existe entre personas no relacionadas.⁷³⁻⁷⁵

La rata SHR es un modelo establecido de estudio de la hipertensión arterial primaria humana debido a las similitudes que presenta con esta. Entre ellas destacan una predisposición genética a una elevada presión arterial sin una etiología conocida, un incremento de la resistencia periférica y una respuesta similar al tratamiento con fármacos.^{76,77} La rata SHR presenta una progresión de las alteraciones hemodinámicas similares a las que se observan en los pacientes

hipertensos. Presenta una fase de pre-hipertensión, seguida de una fase de desarrollo y un período donde la hipertensión ya está establecida. La rata SHR en las primeras fases de la hipertensión tiene un aumento del gasto cardíaco sin cambios en las resistencias periféricas, y en la fase de hipertensión establecida el gasto cardíaco retorna a valores normales incrementándose la resistencia periférica total,^{78,79} igual que sucede en el ser humano.⁸⁰

En la cepa SHR, igual que en los humanos, existe diferencia de género en el desarrollo de la hipertensión, alcanzando los machos valores mayores de presión arterial que las hembras.⁸¹ Esto sugiere un dimorfismo sexual en la hipertensión arterial en la rata SHR.⁸²⁻⁸⁴ Estudios ecocardiográficos han mostrado diferencias en la estructura del ventrículo izquierdo del macho con respecto a la hembra, por lo tanto, aunque en ambos sexos aparece la hipertrofia ventricular izquierda, únicamente en el macho se observa dilatación del ventrículo izquierdo y aumento de la rigidez ventricular.⁸⁵ Diferencias anatómicas en el ventrículo izquierdo (los músculos papilares en la hembra tienen un mayor capacidad de acortamiento, generando mayor tensión por unidad de masa) contribuyen a las diferencias observadas en la función cardíaca entre ambos sexos.^{86,87} El corazón de la hembra tiene, a diferencia del macho, una mayor reserva hipertrófica adaptativa que retrasa la llegada de la insuficiencia cardíaca⁸⁸, aunque algunos autores no han observado insuficiencia cardíaca en las hembras (durante los dos años y medio de edad).⁸⁵ Por todo ello, la rata SHR macho, a diferencia de la hembra, se considera un modelo para estudiar el inicio y el desarrollo de la hipertensión arterial crónica humana.⁸⁵

La edad es un factor importante a la hora de estudiar los cambios en la estructura y función cardíaca de la rata SHR macho. Esta presenta hipertrofia ventricular izquierda a la edad de 4 semanas, disminución de la función sistólica

a las 8 semanas y disfunción diastólica a los 3 meses.⁸⁹ Con el tiempo, la rata SHR adulta, a los 11 meses de edad, presenta una hipercontractilidad (aumento de la función sistólica) que refleja el aumento progresivo de la hipertrofia ventricular manteniendo la disfunción diastólica.⁹⁰ Por último, la insuficiencia cardíaca aparece a los 18-24 meses.⁹¹

La rata SHR, modelo de hipertrofia miocárdica, al igual que el humano, presenta alteraciones en el metabolismo de la glucosa y de los ácidos grasos a nivel miocárdico. La hipertrofia ventricular se asocia a una disminución significativa en el transporte y en la oxidación de los ácidos grasos, así como a alteraciones en el complejo enzimático del ciclo de Krebs.^{92,93} El corazón de la rata SHR presenta una importante supresión de la oxidación de los ácidos grasos y un aumento de la oxidación de la glucosa.⁹⁴ La rata WKY tiene un mayor metabolismo de los ácidos grasos con respecto a la rata SHR, sin embargo, este disminuye con la edad en ambas cepas.⁹⁵

La rata SHR tiene un déficit del transportador de ácidos grasos CD36 (cromosoma 4) cuya misión es el transporte de estos hacia el interior de la célula⁹⁶; esto compromete la utilización de los ácidos grasos y aumenta el metabolismo de la glucosa.⁹⁵ La administración de una dieta con ácidos grasos, que no requiere el transportador CD36, eliminó el aumento del metabolismo de la glucosa y la hipertrofia miocárdica en la rata SHR.⁹⁶ Estudios recientes afirman que la reducción de la oxidación de los ácidos grasos es una consecuencia de la hipertrofia ventricular, ya que el déficit de enzimas como la carnitínpalmito transferasa 1 se produce en la rata SHR a los 4 meses de edad⁹⁷ y la hipertrofia ventricular aparece a las 4 semanas.

Por último, mencionar que el ventrículo de la rata SHR hembra muestra desde edades tempranas la producción de energía mediante la oxidación de los ácidos grasos.⁹⁸

1.6 JUSTIFICACIÓN

Tras el análisis previo realizado, encontramos:

- Que la hipertrofia ventricular aumenta la morbimortalidad en el paciente con hipertensión arterial, y su regresión se asocia a una disminución de dicha morbimortalidad.
- Que la regresión de la hipertrofia ventricular izquierda es uno de los objetivos del tratamiento con fármacos antihipertensivos.
- Que diferentes tratamientos crónicos con fármacos antihipertensivos, entre los que se encuentran los betabloqueantes, han demostrado la regresión de la hipertrofia ventricular izquierda.
- Que hay un fármaco, el esmolol, que presenta unas características farmacológicas diferentes a las de su grupo, los betabloqueantes, que le confieren una rápida acción.

En trabajos realizados por nuestro grupo de investigación sobre nuevas terapias en la regresión de la hipertrofia ventricular, en un modelo experimental de rata genéticamente hipertensa, se ha demostrado, que sí es posible la regresión de la hipertrofia ventricular tras tratamientos antihipertensivos de corta duración, aunque se trata de un fármaco en fase de experimentación.⁹⁹

Los asertos previos nos han llevado a preguntar: ¿El esmolol produce regresión precoz de la hipertrofia ventricular izquierda?

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

En este trabajo, nuestra finalidad es mostrar el efecto de un betabloqueante, el esmolol, en la hipertrofia ventricular izquierda, estudiando la estructura, la función y el metabolismo miocárdico. Para ello, partimos de los siguientes asertos:

Aserto 1: Los fármacos antihipertensivos, entre ellos los betabloqueantes, han demostrado regresión de la hipertrofia ventricular izquierda en tratamientos crónicos^{58,62}, no sin embargo, tras tratamientos de corta duración.

Aserto 2: El esmolol es un betabloqueante cardiosselectivo con unas características farmacocinéticas y farmacodinámicas diferentes a los demás fármacos de su grupo.⁴¹ Su rápido inicio de acción (semivida de distribución, 2 min), y su corta duración de acción (semivida de eliminación, 9 minutos) permiten su empleo en las unidades de cuidados postoperatorios en los pacientes con cardiopatía hipertensiva. Lo que nos hace pensar en la existencia de un efecto precoz sobre la hipertrofia ventricular izquierda.

Aserto 3: Nuestro grupo de investigación demuestra en un estudio sobre tratamientos del remodelado cardiovascular, en ratas espontáneamente hipertensas, la regresión de la hipertrofia ventricular tras tratamientos de corta duración mediante fármacos en fase de experimentación.⁹⁹

Aserto 4: En clínica humana, la actuación precoz sobre la hipertrofia cardíaca mediante fármacos antihipertensivos mejora la morbilidad y la mortalidad en los pacientes con hipertensión arterial.²⁴

2.1 HIPÓTESIS

Como hipótesis de trabajo sugerimos, que la administración de esmolol (300 $\mu\text{g/kg/min}$) durante 48 horas produce regresión de la hipertrofia ventricular izquierda (H_1), asumiendo como hipótesis nula (H_0) el hecho de que el esmolol no produce este efecto sobre la hipertrofia ventricular.

2.2 OBJETIVOS

1. **Objetivo principal:** estudiar el efecto del esmolol (300 $\mu\text{g/kg/min}$) sobre la masa ventricular izquierda, en la hipertrofia ventricular, al cabo de 48 horas de tratamiento.

2. **Objetivos secundarios:**

2.1. Estudiar el efecto del esmolol (300 $\mu\text{g/kg/min}$) sobre la función cardiaca, en la hipertrofia ventricular, al cabo de 48 horas de tratamiento.

2.2. Estudiar el efecto del esmolol (300 $\mu\text{g/kg/min}$) sobre el metabolismo miocárdico de la glucosa, en la hipertrofia ventricular, al cabo de 48 horas de tratamiento.

2.3 PLANTEAMIENTO

En este trabajo, para el cumplimiento de los objetivos, se ha planteado el siguiente diseño:

Se ha seleccionado como animal de experimentación la rata genéticamente hipertensa (SHR) y la rata WKY, su control normotenso, ambas macho de 14 meses de edad.

Se han creado, de manera aleatoria dos grupos de ratas SHR, uno de ellos tratado con esmolol y el otro con placebo. Y se ha empleado un grupo de ratas WKY control a las que se les administró placebo.

El tratamiento administrado al animal fue:

- Esmolol 300 $\mu\text{g/kg/min}$ i.v. durante 48 horas
- Placebo: suero fisiológico 300 $\mu\text{g/kg/min}$ i.v. durante 48 horas

Número de animales

Se ha incluido una media de 11 animales por grupo.

Método utilizado

Se ha seguido el siguiente método:

Estudio de parámetros fisiológicos

Medición de la presión arterial sistólica y la frecuencia cardíaca en varios momentos a lo largo del estudio (al inicio del estudio, 12, 24, 36, y 48 horas del tratamiento).

Estudio ecocardiográfico

- El Modo M nos permitió obtener las mediciones necesarias para el cálculo de la masa del ventrículo izquierdo mediante la fórmula de Devereux.¹⁰⁰ También nos permitió estudiar la función sistólica mediante las mediciones empleadas para el cálculo de la fracción de eyección y la fracción de acortamiento.¹⁰¹⁻¹⁰³

- El Doppler transmitral midió la relación E/A (llenado precoz ventrículo izquierdo/llenado ocasionado por la contracción auricular) y el tiempo de deceleración para el estudio de la función diastólica.

Estudio Tomografía por emisión de positrones (PET) y Tomografía axial computerizada (TAC)

La cuantificación del metabolismo regional de glucosa en el corazón se determinó mediante el análisis semicuantitativo, *Standardized uptake value* (SUV). La captación por el tejido se normalizó a la dosis del radiofármaco inyectado y el peso del animal.¹⁰⁴

Método estadístico

Se han definido variables para el estudio de la hipertrofia ventricular:

1- *Variable principal*: masa del ventrículo izquierdo, indexada por el peso del animal.

2- *Variables secundarias*: fracción de eyección, fracción de acortamiento, relación E/A, tiempo de deceleración y SUV.

MATERIAL Y MÉTODO

3.1 MATERIAL

3.1.1 Animal de experimentación

Los animales seleccionados para este estudio son ratas macho, de 14 meses de edad, de la cepa normotensa WKY (WKY/NHsd, Laboratorio Harlan S.A. Castellar del Valles, Barcelona) y de la cepa SHR (SHR/NHsd, Laboratorio Harlan S.A. Castellar del Valles, Barcelona). Ambas cepas fueron criadas y estabuladas en el Animalario de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid, con nº de Registro EX021-U. Los animales permanecieron estabulados en condiciones controladas de temperatura ($22\pm1^{\circ}\text{C}$) y humedad (44-55%), con un ciclo de 12 horas de luz y 12 horas de oscuridad.

La alimentación se realizó con pienso AO4 (PANLAB S.L), suministrado en forma de pelets y agua “ad libitum”.

El manejo de los animales se realizó siguiendo la normativa legal según el Real Decreto 1201/2005, de 10 de Octubre, BOE de 21 de Octubre de 2005, sobre protección de los animales utilizados para experimentación y otros fines científicos (ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación) que incorpora las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas de los estados miembros de la CEE respecto a la protección de los animales utilizados para experimentación y otros fines científicos, de la Directiva de Consejo 86/609/CEE (Leg. C.C.E.E. 4390) aprobada el 24 de Noviembre de 1996.

El estudio se realizó en la Unidad de Medicina y Cirugía Experimental del Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid, con Nº de Registro: EX/017-U. Esta Unidad dispone de quirófanos perfectamente equipados así

como un laboratorio de imagen nuclear para la realización de estudios experimentales en animal pequeño.

Ambos establecimientos están incluidos en el Registro Oficial de Establecimientos de cría, suministradores y usuarios de animales para la experimentación y otros fines científicos de la Comunidad de Madrid según la Orden de 4 de agosto de 1989 (BOCM de 24 de agosto).

Fue concedida la aprobación del Comité de Experimentación Animal y del comité de Investigación de la Institución.

Los animales de cada una de las cepas utilizados se distribuyeron en grupos: WKY y SHR controles, y SHR tratada con esmolol. Se emplearon un total de 34 ratas.

Tabla 1. Distribución de los grupos experimentales y número de animales utilizados.

Grupos	WKY	SHR	SHR tratadas
Nº de animales	12	11	11

3.1.2 Fármaco

El fármaco objeto de estudio fue el clorhidrato de esmolol (Brevibloc, Baxter S.A. United Kingdom), solución de 10 mg/ml para su administración en perfusión continua i.v.

Dosis administrada: 300 µg/kg/min en perfusión continua i.v.

3.1.3 Material anestésico y quirúrgico

3.1.3.1 Material anestésico

- *Fármacos Anestésicos:*

- Ketamina 10 mg/Kg (Ketolar® 50 mg/ml; Parke-Davis, Madrid, Spain).
- Diazepam 4 mg/Kg (Valium® 10mg/ml; Roche Pharmaceuticals, Madrid, Spain).
- Isoflurano (Forane®, INIBSA, Barcelona, Spain).

- *Aparatos y Material Fungible Anestesia:*

- Respirador SA 2 (Dräger Medical AG, Lúbeck, Alemania).
- Vaporizador adaptado al respirador (Dräger Medizintechnik GMBH, Alemania):

- Vaporizador calibrado especialmente para el isoflurano.

- Modelo VAPOR 19.3

- Abbocath nº 24 G (0,7 x 19 mm)(B. Braum Melsungen, Alemania).
- Sistema para el control de la glucemia, Glucocard™ G+ meter, GT-1820 (Arkay Factory, Inc. Japón):

- Parámetro de análisis: β -D-Glucosa en sangre total.

- Técnica: electroquímica con toma de muestra por capilaridad.

- Método enzimático: Enzima Glucosa Deshidrogenada con coenzima Flavina Adenina Dinucleótido: GDH-FAD.
- Tira reactiva (biosensor): Exclusivamente tiras reactivas glucocardtm G sensor.
- Tiempo de reacción: 5,5 segundos.
- Volumen muestra: 0,6 µl (microlitros).
- Rango de lectura: 10-600 mg/dl.
- Conexión al ordenador.
- Rango de temperatura 10-40 °C (50-104 °F).
- Humedad relativa: 20-80%

3.1.3.2 Material Quirúrgico

El material quirúrgico empleado para la colocación del catéter central en el animal fue:

- Material de microcirugía (Schreiberg 70-0950, Germany): 3 pinzas, 4 tijeras y un porta.
- Hojas de bisturí nº 11 y 22.
- Seda trenzada, sutura no absorbible de 2/0 para ligar vena yugular interna y de 1/0 para la piel (Lorca-Marin, Murcia, España).

Las características del catéter venoso central fueron:

- Catéter de polietileno, PE 50, diámetro interno 0,58 mm, diámetro externo 0,96 mm (Clay Adams, U.S.A.).

3.1.4 Material para el estudio fisiológico

- Balanza de tres barras (OHAUS®, Florham Park, N.Y. 07932, U.S.A.): balanza utilizada en animal pequeño (capacidad 2610 g.).



Figura 1. Balanza animal pequeño.

- Estufa para animal pequeño (JP Selecta S.A. Barcelona, España).



Figura 2. Estufa animal pequeño.

- Dispositivo para medir la tensión arterial y la frecuencia cardíaca: NIPREM 645 (CIBERTEC S.A., España). Dispone de una banda neumática y un detector de radiación infrarroja que trasforma la señal térmica en eléctrica, que se registra en un ordenador con un software NIPREM 1,5.



Figura 3. Aparato medición tensión arterial.

3.1.5 Material para el estudio ecocardiográfico

Ecocardiógrafo: aparato de ecocardiografía, Acuson Sequoia® (Acuson-Siemens) C512, con un transductor (sonda lineal 15L8W) de 13 MHz específico para la realización de estudios en animal de experimentación.



Figura 4. Ecocardiógrafo.



Figura 5. Sonda lineal del ecocardiógrafo.

3.1.6 Material para el estudio del metabolismo del miocardio

El laboratorio de imagen nuclear dispone de:

- Equipos para imagen molecular para pequeños animales, como PET y TAC de alta resolución.
- Escáner eXplore Vista TAC-PET (General Electric), equipo Argus PET-TAC (SEDECAL, Madrid, España). Imagen multimodal PET/TAC.

Descripción del equipo:

El equipo PET/TAC está basado en un anillo sobre el que se sitúan 36 detectores provistos de tubos fotomultiplicadores sensibles a posición, permitiendo la adquisición de datos 3D, tanto en modo *coincidencia* como en modo *single*. El campo de visión del sistema es de 60 mm en dirección transversal y 46 mm en dirección axial. Asimismo, el sistema tiene una resolución volumétrica de 3.9 mm^3 ($1.45 \times 1.56 \times 1.74$), una resolución temporal de 1.5 ns (FWHM) y una sensibilidad del 4% para un rango de energía de 250 a 700 KeV (5.7%, 100-700 KeV). El subsistema TAC está compuesto por un anillo rotatorio sobre el que se sitúa una fuente microfocal y un detector plano en la

posición diametralmente opuesta. Ambos giran solidariamente alrededor de la muestra bajo estudio cubriendo un espacio de 360°, describiendo una geometría de haz cónico. El sistema cubre un campo de visión de 75 mm, tanto de dirección axial como transversal, presenta un voltaje máximo de 50 kV, potencia máxima de 50 W, velocidad máxima de adquisición en modo dinámico de 9 imágenes/segundo, y resolución máxima de 50 micrómetros.

- Activímetro (CURIEMENTOR® 4, PTW-Freiburg, Alemania): calibrador de la dosis del radiofármaco.
- Radiofármaco: FDG (2-fluoro-2-deoxy-D-glucosa) (MOLIPHARMA, Madrid, España).
- Monitorización de la radiación ambiental.
- Control de la temperatura y monitorización de los animales.

3.1.7 Material iconografía

- Cámara digital IXUS 50 (CANON, Gran Bretaña), equipada con:
 - Tarjeta de memoria SD (SDC-16M), con capacidad de 512 MB.
 - Flash alta potencia HF-DC1.
 - Batería NB-4L. Batería recargable de ion-litio.
 - Cargador batería CB-2LV/CB-2LVE.
 - Disco Canon Digital Camera Solution Disk (Software).
 - Accesorios de conexión a ordenadores equipados con sistemas operativos determinados (Windows XP).

- Programas de tratamiento de imagen y montaje:

- Programa AMIDE 0.9.3 para Windows.

- Programa Adobe Photoshop CS2.

3.2 MÉTODO

3.2.1 Método anestésico y quirúrgico

Se procedió a la colocación del catéter venoso central en la yugular interna derecha del animal bajo sedación con ketamina y diazepam. Se realizó una incisión longitudinal de aproximadamente 2 centímetros de longitud con una hoja de bisturí en la región latero-cervical del animal y posteriormente se disecó la yugular interna derecha. El catéter venoso se tunelizó por debajo de la piel, dirigiéndolo hacia la nuca del animal. Como medida de protección del catéter, se colocó en el animal un dispositivo cervical, y el extremo distal del catéter fue conectado a la bomba de perfusión del fármaco objeto de estudio cuando el animal ya no estaba bajo los efectos de la sedación.

3.2.2 Método del estudio fisiológico

La medición de la presión arterial se realizó siguiendo las recomendaciones para el uso de métodos indirectos para la medición de la presión arterial en animales de experimentación.¹⁰⁵

La medición de la presión arterial sistólica se realizó en la arteria caudal de la rata mediante un método no invasivo. El fundamento del método de medición consiste en comprimir el tejido alrededor de la arteria de la cola mediante una banda neumática hasta la oclusión completa de la arteria, y un detector de radiación infrarroja colocado en la cola transforma la señal térmica

en eléctrica que se registra por medio de un ordenador. La disminución controlada de la presión en la banda neumática se acompaña de la aparición de la onda de pulso en la cola. La presión neumática medida en ese punto es igual a la presión arterial sistólica en la arteria. El registro de la onda pulsátil permite medir simultáneamente la frecuencia cardíaca.

La medición de la presión arterial sistólica y la frecuencia cardíaca se realizó con el animal despierto, colocándolo en un cepo que deja la cola en libertad. Para obtener buenos resultados, es conveniente habituar al animal a este tipo de manipulación antes de realizar las medidas definitivas, por lo que en todos los casos la presión arterial se midió al menos durante una semana antes del comienzo del estudio. Así se consiguió la adaptación del animal al manejo al que es sometido, y siempre en un lugar con temperatura, ruido y limpieza adecuados para su bienestar.

Para captar mejor la señal se procedió primero a la dilatación de la arteria caudal, colocando al animal en una estufa con una temperatura de 37-38 °C durante un período aproximado de 15 minutos. A continuación se colocó la banda neumática y el transductor, y se procedió al registro de la presión arterial tomando como criterio válido la obtención de diez valores seguidos con una variación no superior a 10 mmHg y con señales claras de frecuencia cardíaca y pulso.

En todos los animales se determinó el valor de la presión arterial sistólica y la frecuencia cardíaca. En todos los grupos se midió la presión arterial en varios momentos a lo largo del estudio:

Momento 0: antes de iniciar el estudio.

Momento 1: a las 12 horas del inicio del estudio.

Momento 2: a las 24 horas del inicio del estudio.

Momento 3: a las 36 horas del inicio del estudio.

Momento 4: a las 48 horas del inicio del estudio.

3.2.3 Método del estudio ecocardiográfico

Se realizó el estudio ecocardiográfico bajo sedación con ketamina y diazepam. Se colocó al animal en decúbito lateral izquierdo y se realizaron mediciones de tres latidos consecutivos.

Las imágenes fueron adquiridas mediante la ecocardiografía transtorácica (ETT) en dos modalidades, siguiendo las guías de la Sociedad Americana de Ecocardiografía^{106,107}:

- Ecocardiografía con Modo M

El registro del ecocardiograma en modo M se realizó desde la visión del eje corto del ventrículo izquierdo justo por debajo de la válvula mitral.

- Ecocardiografía con Doppler Pulsado

El doppler pulsado nos permitió estudiar las características del flujo sanguíneo selectivamente en un punto determinado de las cámaras cardíacas. Las imágenes se obtuvieron desde el plano apical de cuatro cámaras a la altura de la válvula mitral.

La función diastólica del ventrículo izquierdo se estudió mediante el Doppler pulsado a nivel de la válvula mitral: el llenado rápido pasivo del ventrículo izquierdo (Velocidad “E”) y el llenado ocasionado por la contracción

auricular (Velocidad “A”), así como la relación E/A y el tiempo de deceleración requerido para la deceleración del flujo diastólico precoz.

Las imágenes capturadas fueron transferidas al laboratorio de ecocardiografía de la Institución donde se midieron los siguientes parámetros:

1. DsVI: diámetro interno del ventrículo izquierdo al final de la sístole.
2. DdVI: diámetro interno del ventrículo izquierdo al final de la diástole.
3. PPd: pared posterior del ventrículo izquierdo.
4. SIVd: septo interventricular.
5. VS: volumen sistólico ventricular izquierdo.
6. VD: volumen telediastólico ventricular izquierdo.
7. TD: tiempo de deceleración.
8. Onda “E”: llenado precoz del ventrículo izquierdo.
9. Onda “A”: llenado ocasionado por la contracción auricular.

Usando los parámetros anteriores, y aplicando las fórmulas correspondientes obtuvimos las variables de estudio:

• **Masa del ventrículo izquierdo (MVI):**

Mediante la fórmula de Devereux¹⁰⁰:

$$MVI = 0.8[1.04(SIVd + DdVI + PPd)^3 - (DdVI)^3] + 0.6 \text{ g}$$

La masa de ventrículo izquierdo fue indexada por el peso del animal³:

$$MVI/\text{Peso corporal} = IMVI$$

El IMVI nos permitió estudiar la estructura del ventrículo izquierdo:

Hipertrofia Ventricular Izquierda.

- **Fracción de acortamiento (AF %) y Fracción de Eyección (FE %)**¹⁰¹⁻

^{103.}

$$AF (\%) = (DdVI - DsVI) / DdVI \times 100$$

$$FE (\%) = [(VD - VS) / VD] \times 100$$

$$VD = (DdVI)^3$$

$$VS = (DsVI)^3$$

% AF y % FE nos permitieron estudiar **la Función Sistólica Ventricular Izquierda.**

- **Relación E/A y Tiempo de deceleración (TD)**, requerido para la deceleración del flujo diastólico precoz.

Relación E/A y TD nos permitieron estudiar la **Función Diastólica Ventricular izquierda.**

- **Grosor parietal relativo (GPR):**

$$GPR = PPd + SVId / DdVI$$

IMVI y GPR se emplearon para definir los patrones de **Geometría del Ventrículo Izquierdo.**⁸⁹

El estudio ecocardiográfico y el análisis de los resultados fueron ciegos.

3.2.4 Método del estudio del metabolismo miocárdico

Mediante la PET/TAC se estudió el metabolismo glucídico miocárdico.

Preparación del animal

El estudio PET se realizó en 9 ratas: WKY (n=3), y SHR (n=6). Los animales estuvieron en ayunas 6-8-h antes de la realización del estudio. Bajo sedación con isoflurano 3% y fracción inspirada de oxígeno (FiO₂) 1 se pesó a la rata, se midió la glucemia en sangre y posteriormente se canalizó la vena caudal. Tras aproximadamente 15 minutos de preparación, el animal se colocó en decúbito prono en la plataforma del aparato PET/TAC y fue conectado a un respirador permaneciendo en ventilación espontánea con isoflurano 1,5% y FiO₂ de 1 durante la duración del procedimiento.

Se administró ¹⁸F-FDG (39.37 ± 3.25 MBq [1.06 ± 0.08 mCi]) a través del catéter venoso durante 15 segundos y posteriormente 100 µL de suero fisiológico para el lavado de la vía. Se procedió a la captura de las imágenes y finalizada esta se midió de nuevo la glucemia en sangre.

El animal fue sacrificado con CO₂.

Protocolo de adquisición de imágenes para FDG

Se realizó un estudio estático mediante la reconstrucción de las imágenes capturadas mediante un estudio dinámico previo.

El estudio PET se realizó tras la administración de ¹⁸F-FDG capturando imágenes (cortes sagital, coronal y transversal) durante 54 minutos, y posteriormente se realizó el estudio TAC (350 µA, 45 kV, 200 µ, 8 disparos y 360 proyecciones) durante 8 minutos.

Las imágenes adquiridas (aproximadamente 2500 imágenes seriadas por rata) se importaron mediante el formato DICOM al programa AMIDE 0.9.3 para fusionar los dos tipos de imágenes (PET y TAC).

Determinación de la captación de glucosa

La cuantificación del metabolismo regional de glucosa en el corazón se determinó mediante el análisis semicuantitativo, el SUV. La captación por el tejido se normalizó a la dosis de FDG inyectada y el peso del animal¹⁰⁴:

$$\text{SUV} = \frac{\text{radiactividad en el corazón mediante PET (Bq/ml)} \times \text{peso animal (g)}}{\text{Dosis FDG (Bq)}}$$

Las regiones de interés (ROI) que se dibujaron fueron: corazón, músculo dorsal y fondo. El fondo se restó tanto en el corazón como en el músculo dorsal, y se determinó un SUV_{corazón}, un SUV_{músculo dorsal} y el cociente entre ambos.

3.2.5 Método estadístico

Como se ha indicado en apartados anteriores, la hipótesis del estudio se centra en la demostración objetiva de la regresión de la HVI tras la administración de clorhidrato de esmolol. Por lo tanto, el objetivo principal del estudio, desde un punto de vista numérico, se centra en la demostración de una reducción significativa en el valor medio de aquellos parámetros que nos informan sobre la existencia de dicha hipertrofia (datos ecocardiográficos).

Tamaño muestra

Teniendo en cuenta las diferencias observadas en el espesor promedio de la pared (grosor) del ventrículo izquierdo por Mougenot y cols.² se espera que exista una reducción de al menos 0,1 mm en dicho parámetro. Para poder demostrar dicha diferencia se necesitó incluir un mínimo de 8 ratas por grupo a ser analizado, asumiendo una varianza media de 0,007 y una desviación conjunta de 0,134. Para analizar esta realidad se aplicó la metodología estadística denominada Modelos Lineales Generales (MLG) adecuada para el análisis de los modelos experimentales como el realizado en esta tesis. En todas las pruebas de hipótesis se utilizará un nivel de significación del 5% y una potencia del 80%.

Por razones propias del modelo experimental se decidió incluir un total de 34 ratas en una proporción 1:2 control/problema y de esta manera se aseguró tener un mínimo de 8 ejemplares por grupo a estudiar.

Estadística descriptiva

Para las variables cuantitativas continuas se calculó la media como medida de tendencia central, y la desviación estándar como medida de dispersión.

Estadística Inferencial

En el caso de las variables continuas, en primer lugar se analizó si la variable seguía una distribución normal (Kolmogorov-Smirnov). En caso de asumir normalidad se aplicaron los MLG y en caso contrario se procedió a la transformación de las variables para buscar la normalidad de las mismas. En aquellos supuestos donde no se consiguiera normalidad se utilizaron las pruebas de hipótesis no-paramétricas.

El MLG de medidas repetidas se aplicó para estudiar las posibles diferencias existentes en las variables fisiológicas. El modelo MLG univariante se aplicó para las variables ecocardiográficas y de PET/TAC. Cuando fue necesario se utilizó la corrección de Bonferroni (Post hoc) para ajustar el valor de p para solucionar el problema que generan las comparaciones múltiples.

Bajo todos los supuestos, los parámetros para rechazar la hipótesis nula fueron de $\alpha=0,05$ y potencia $(1-\beta) = 80\%$.

Todos los datos obtenidos fueron introducidos y analizados con el paquete estadístico SPSS 17.0 para Windows y S-PLUS 6.1.

RESULTADOS

4.1 EFECTO DEL TRATAMIENTO CON ESMOLOL SOBRE LOS PARÁMETROS FISIOLÓGICOS

El peso corporal es significativamente mayor en las ratas WKY (ratas WKY tratadas con placebo) con respecto a las ratas SHR (ratas SHR tratadas con placebo) y SHR-E (ratas SHR tratadas con esmolol), sin embargo, los valores son similares en las ratas SHR y SHR-E. Las ratas WKY, SHR y SHR-E presentan valores similares de glucemia (Tabla 2).

Tabla 2. Cambios en el peso y la glucemia de las ratas WKY (Wistar-Kyoto tratadas con placebo), SHR (ratas hipertensas espontáneas tratadas con placebo) y SHR-E (ratas hipertensas espontáneas tratadas con esmolol).

	WKY (n=9)	SHR (n=8)	SHR-E (n=8)	Valor P ANOVA
Peso (g)	436,81±37,34	400,49±25,84*	400,29±20,74*	0,036
Glucosa (mg/dl)	97±4,24	90±16,97	93±4,24	0,808

n = número de ratas utilizadas. * $P < 0,05$ vs. WKY. Los valores se muestran en media \pm DS.

Las ratas SHR de 14 meses presentan una elevación significativa de la presión arterial sistólica con respecto a las ratas WKY. El tratamiento con esmolol disminuyó de forma significativa la presión arterial sistólica en las ratas SHR-E con respecto al grupo control SHR en los cuatro tiempos de estudio (12h, 24h, 36h y 48h). La presión arterial sistólica a las 12h, 24h y 36 h del tratamiento con esmolol fue similar en las ratas SHR-E y WKY (Figura 6).

Las ratas SHR y WKY de 14 meses presentan valores similares de frecuencia cardíaca. El tratamiento con esmolol disminuyó de forma significativa la frecuencia cardíaca en las ratas SHR-E con respecto a las ratas control SHR y WKY en los cuatro tiempos de estudio (12h, 24h, 36h y 48h)(Figura 7).

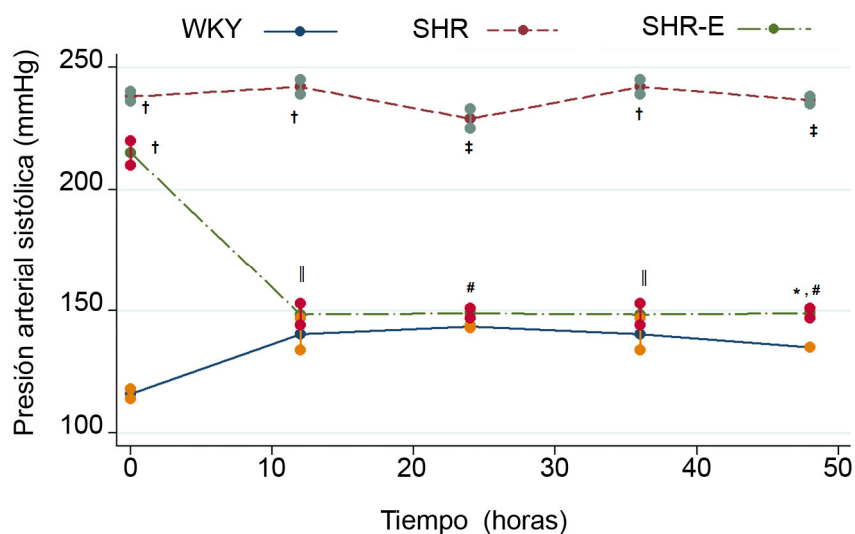


Figura 6. Cambios en la presión arterial sistólica en las ratas WKY (Wistar-Kyoto tratadas con placebo), SHR (ratas hipertensas espontáneas tratadas con placebo) y SHR-E (ratas hipertensas espontáneas tratadas con esmolol). Los datos fueron obtenidos a la 0, 12, 24, 36 y 48 horas del tratamiento. Los valores se muestran como media \pm DS. * $P < 0,05$ vs. WKY; † $P < 0,01$ vs. WKY; ‡ $P < 0,001$ vs. WKY; § $P < 0,05$ vs. SHR; || $P < 0,01$ vs. SHR; # $P < 0,001$ vs. SHR.

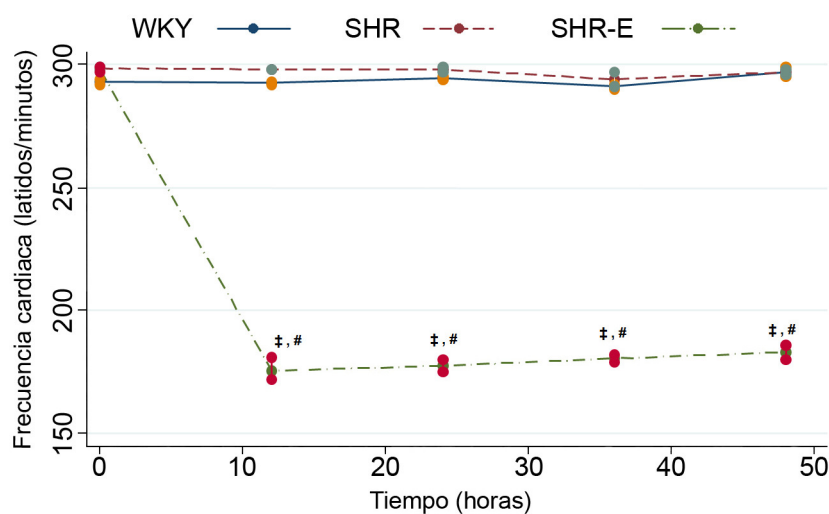


Figura 7. Cambios en la frecuencia cardíaca en las ratas WKY (Wistar-Kyoto tratadas con placebo), SHR (ratas hipertensas espontáneas tratadas con placebo) y SHR-E (ratas hipertensas espontáneas tratadas con esmolol). Los datos fueron obtenidos a la 0, 12, 24, 36 y 48 horas del tratamiento. Los valores se muestran como media \pm DS. * $P < 0,05$ vs. WKY; † $P < 0,01$ vs. WKY; ‡ $P < 0,001$ vs. WKY; § $P < 0,05$ vs. SHR; || $P < 0,01$ vs. SHR; # $P < 0,001$ vs. SHR.

4.2 EFECTO DEL TRATAMIENTO CON ESMOLOL SOBRE LOS PARÁMETROS ECOCARDIOGRÁFICOS

4.2.1 Geometría del ventrículo izquierdo

Para estudiar la geometría del ventrículo izquierdo se utilizó la ecocardiografía modo-M.

El diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo en las ratas SHR es menor que en las ratas WKY. El tratamiento con esmolol produjo de forma significativa un mayor diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo en las ratas SHR-E con respecto a las SHR controles, no mostrando diferencias significativas con respecto a las ratas WKY (Tabla 3).

El diámetro telesistólico del ventrículo izquierdo en las ratas SHR es menor que en las ratas WKY. El tratamiento con esmolol no produjo cambios significativos en el diámetro telesistólico del ventrículo izquierdo en las SHR-E con respecto a las ratas SHR controles (Tabla 3).

El grosor de la pared posterior del ventrículo izquierdo en las ratas SHR es mayor que en las ratas WKY. El tratamiento con esmolol mostró de forma significativa un menor grosor de la pared posterior del ventrículo izquierdo de las ratas SHR-E con respecto a las ratas SHR controles, no mostrando diferencias significativas con respecto a las ratas WKY (Tabla 3, Figura 8A, 8B).

El grosor del septo interventricular del corazón en las ratas SHR es mayor que en las ratas WKY. El tratamiento con esmolol mostró de forma significativa un menor grosor del tabique interventricular en los corazones de las ratas SHR-E con respecto a las ratas SHR controles, no mostrando diferencias significativas con respecto a las ratas WKY (Tabla 3, Figura 8A, 8C).

Tabla 3. Cambios en la geometría del ventrículo izquierdo medidos por ecocardiografía modo-M en las ratas WKY (Wistar-Kyoto tratadas con placebo), SHR (ratas hipertensas espontáneas tratadas con placebo) y SHR-E (ratas hipertensas espontáneas tratadas con esmolol).

	WKY (n=9)	SHR (n=8)	SHR-E (n=8)	Valor <i>P</i> ANOVA
DdVI (cm)	0,50±0,05	0,40±0,06 [†]	0,57±0,15	0,010
DsVI (cm)	0,22±0,06	0,10±0,04 [‡]	0,22±0,14	0,023
SIVd (cm)	0,27±0,05	0,40±0,05 [‡]	0,26±0,04 [#]	<0,001
PPd (cm)	0,28±0,06	0,37±0,05 [†]	0,28±0,07 [§]	0,006

n = número de ratas utilizadas. * $P < 0,05$ vs. WKY; † $P < 0,01$ vs. WKY; ‡ $P < 0,001$ vs. WKY; § $P < 0,05$ vs. SHR; || $P < 0,01$ vs. SHR; # $P < 0,001$ vs. SHR. Los valores se muestran en media \pm DS. DdVI = diámetro interno del ventrículo izquierdo al final de la diástole; DsVI = diámetro interno del ventrículo izquierdo al final de la sístole; SIVd = septo interventricular; PPd = pared posterior del ventrículo izquierdo.

La masa del ventrículo izquierdo en las ratas SHR es mayor que en las ratas WKY. El tratamiento con esmolol durante 48 horas mostró de forma significativa una menor masa ventricular izquierda en las ratas SHR-E con respecto a las ratas SHR control. De manera sorprendente, este parámetro no mostró cambios significativos entre las ratas SHR-E y WKY (Tabla 4, Figura 9A).

La relación masa del ventrículo izquierdo/peso corporal es mayor en las ratas SHR que en las WKY. Este indicador de HVI fue significativamente menor en las ratas tratadas con esmolol SHR-E, con respecto a las ratas SHR no tratadas, permaneciendo elevado en las ratas SHR-E en el límite de la significación estadística con respecto a las ratas WKY ($P = 0,05$) (Tabla 4, Figura 9B).

Las ratas SHR muestran una HVI concéntrica ya que presentan la relación masa del ventrículo izquierdo/peso corporal y el grosor parietal relativo significativamente mayores que la WKY. Sin embargo, tras el tratamiento con esmolol, ambos parámetros fueron significativamente menores en las ratas SHR-E con respecto a las ratas SHR. El grosor relativo parietal relativo no mostró diferencias significativas entre las ratas SHR-E y las WKY (Tabla 4).

Tabla 4. Patrones de geometría del ventrículo izquierdo medidos por ecocardiografía modo-M en las ratas WKY (Wistar-Kyoto tratadas con placebo), SHR (ratas hipertensas espontáneas tratadas con placebo) y SHR-E (ratas hipertensas espontáneas tratadas con esmolol).

	WKY (n=9)	SHR (n=8)	SHR-E (n=8)	Valor P ANOVA
MVI (g)	1,48±0,25	1,87±0,20 [†]	1,57±0,10	0,003
IMVI (mg/g)	3,41±0,65	4,71±0,62 [‡]	3,95±0,33 [*]	0,001
GPR	1,13±0,23	2,00±0,43 [‡]	1,06±0,5 [#]	<0,001

n = número de ratas utilizadas. * $P < 0,05$ vs. WKY; † $P < 0,01$ vs. WKY; ‡ $P < 0,001$ vs. WKY; § $P < 0,05$ vs. SHR; || $P < 0,01$ vs. SHR; # $P < 0,001$ vs. SHR. Los valores se muestran en media ± DS. MVI = masa ventrículo izquierdo; IMVI = índice masa ventrículo izquierdo; GPR = grosor parietal relativo.

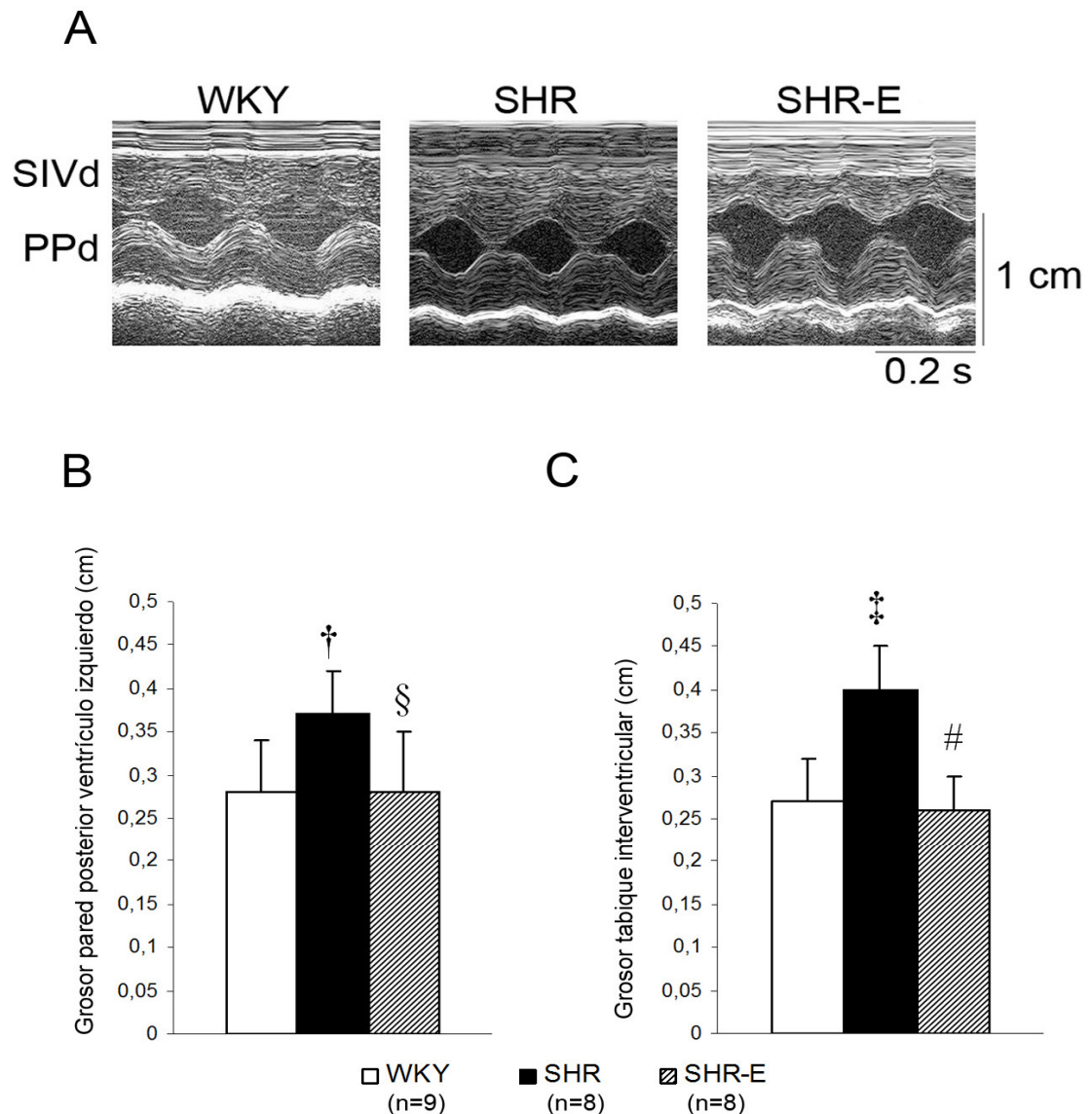
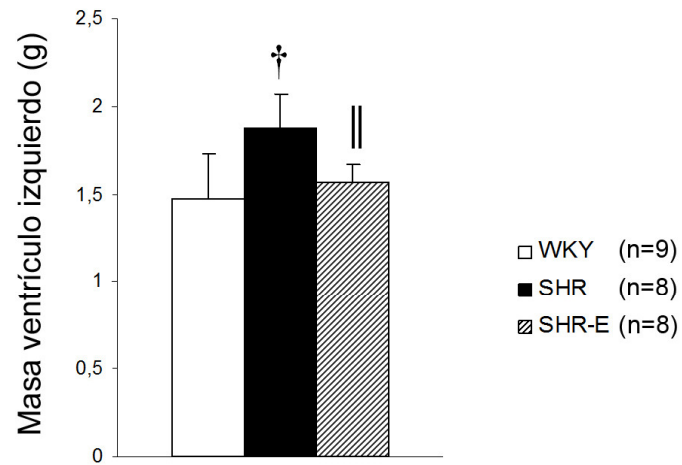


Figura 8. En la parte superior se muestran imágenes representativas del grosor de la pared posterior (PPd) del ventrículo izquierdo y septo interventricular (SIVd) en los tres grupos de estudio, realizadas mediante ecocardiografía modo-M (A). Cambios en PPd del ventrículo izquierdo (B), y SIVd (C) en las ratas WKY (Wistar-Kyoto tratadas con placebo), SHR (ratas hipertensas espontáneas tratadas con placebo) y SHR-E (ratas hipertensas espontáneas tratadas con esmolol). * $P < 0,05$ vs. WKY; † $P < 0,01$ vs. WKY; ‡ $P < 0,001$ vs. WKY; § $P < 0,05$ vs. SHR; || $P < 0,01$ vs. SHR; # $P < 0,001$ vs. SHR. Los valores se muestran en media \pm DS. n = número de ratas.

A



B

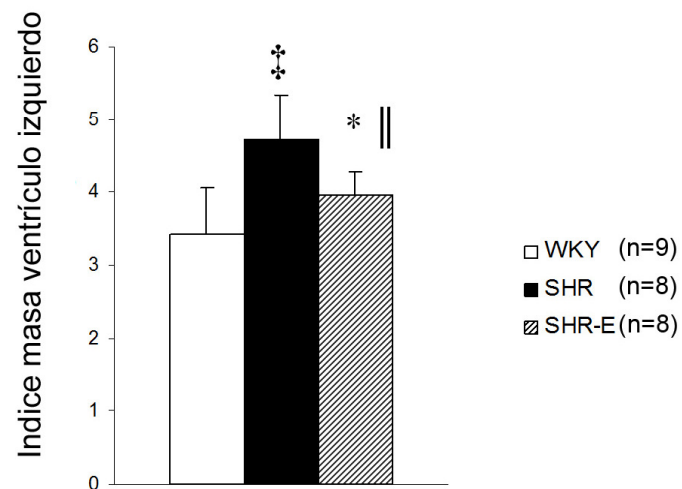


Figura 9. Cambios en la masa del ventrículo izquierdo (A) y masa del ventrículo izquierdo indexada (B) en las ratas WKY (Wistar-Kyoto tratadas con placebo), SHR (ratas hipertensas espontáneas tratadas con placebo) y SHR-E (ratas hipertensas espontáneas tratadas con esmolol). * $P < 0,05$ vs. WKY; † $P < 0,01$ vs. WKY; ‡ $P < 0,001$ vs. WKY; § $P < 0,05$ vs. SHR; || $P < 0,01$ vs. SHR; # $P < 0,001$ vs. SHR. Los valores se muestran en media \pm DS. n = número de ratas.

4.2.2 Función cardíaca

Función sistólica del ventrículo izquierdo

Para estudiar la función sistólica del ventrículo izquierdo se empleó la ecocardiografía modo-M.

Los dos indicadores de función sistólica del ventrículo izquierdo, fracción de eyección y fracción de acortamiento fueron significativamente mayores en las ratas SHR con respecto a las ratas WKY (Tabla 5, Figura 10A, 10B). Esto refleja la función sistólica supernormal que presentan las ratas SHR a los 14 meses de edad.

El tratamiento con esmolol no mostró cambios estadísticamente significativos en la fracción de eyección ($P = 0,17$) y la fracción de acortamiento ($P = 0,19$) en las ratas SHR-E con respecto a las ratas SHR controles. Sin embargo, ambos parámetros de función sistólica tendieron a disminuir en las ratas SHR-E con respecto a las ratas SHR. Esto muestra una reducción de la hipercontratilidad tras el tratamiento con esmolol en las ratas SHR-E (Tabla 5, Figura 10A, 10B).

Tabla 5. Parámetros de función sistólica medidos por ecocardiografía modo-M en las ratas WKY (Wistar-Kyoto tratadas con placebo), SHR (ratas hipertensas espontáneas tratadas con placebo) y SHR-E (ratas hipertensas espontáneas tratadas con esmolol).

	WKY (n=9)	SHR (n=8)	SHR-E (n=8)	Valor P ANOVA
FE (%)	78,64±9,03	93,08±4,69 [†]	85,52±10,93	0,013
AF (%)	55,01±11,22	74,99±8,80 [†]	64,51±14,81	0,011

n = número de ratas utilizadas. * $P < 0,05$ vs. WKY; [†] $P < 0,01$ vs. WKY; [‡] $P < 0,001$ vs. WKY; § $P < 0,05$ vs. SHR; || $P < 0,01$ vs. SHR; # $P < 0,001$ vs. SHR. Los valores se muestran en media ± DS. FE = fracción de eyección; AF = fracción de acortamiento.

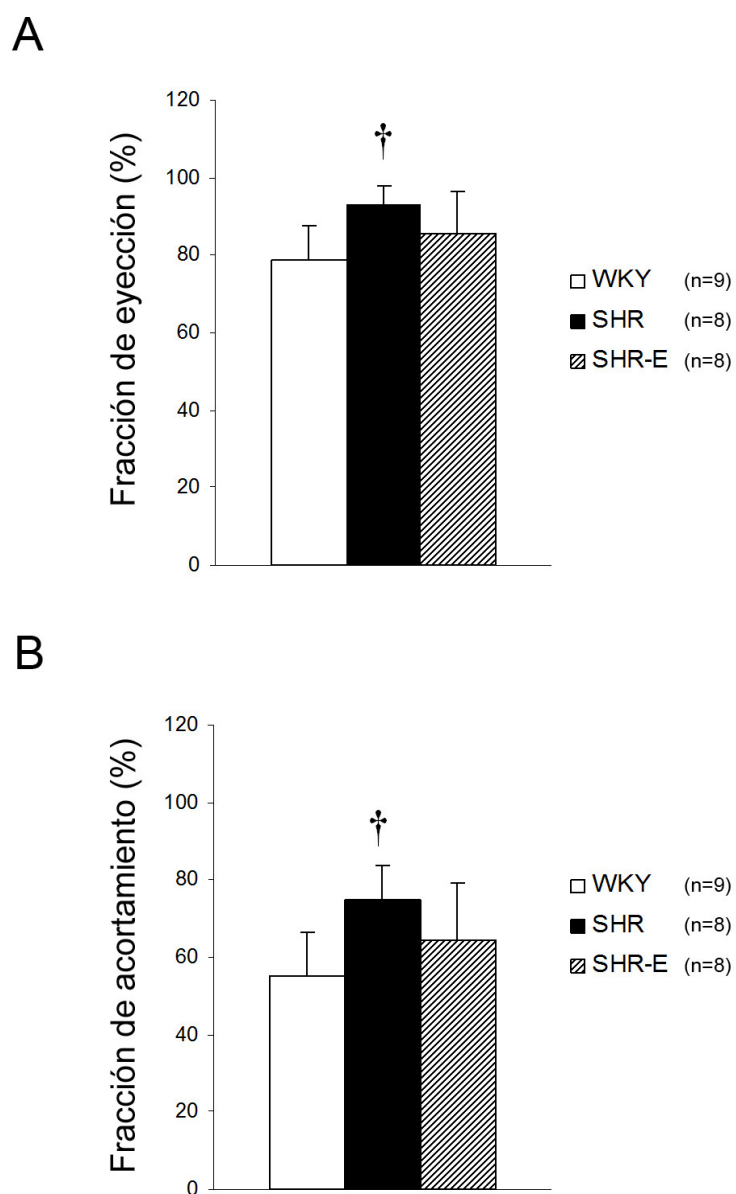


Figura 10. Cambios en la fracción de eyección (A) y en la fracción de acortamiento (B) en las ratas WKY (Wistar-Kyoto tratadas con placebo), SHR (ratas hipertensas espontáneas tratadas con placebo) y SHR-E (ratas hipertensas espontáneas tratadas con esmolol). * $P < 0,05$ vs. WKY; † $P < 0,01$ vs. WKY; ‡ $P < 0,001$ vs. WKY; § $P < 0,05$ vs. SHR; || $P < 0,01$ vs. SHR; # $P < 0,001$ vs. SHR. Los valores se muestran en media \pm DS. n = número de ratas.

Función diastólica del ventrículo izquierdo

Para estudiar la función diastólica del ventrículo izquierdo se empleó el doppler pulsado que midió el flujo transmitral.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la relación E/A entre las ratas SHR y WKY ($P = 0,38$). El tratamiento con esmolol mostró una mayor relación E/A en las ratas SHR-E con respecto a las ratas SHR controles, sin embargo, no fue estadísticamente significativa ($P = 0,55$) (Tabla 6, Figura 11).

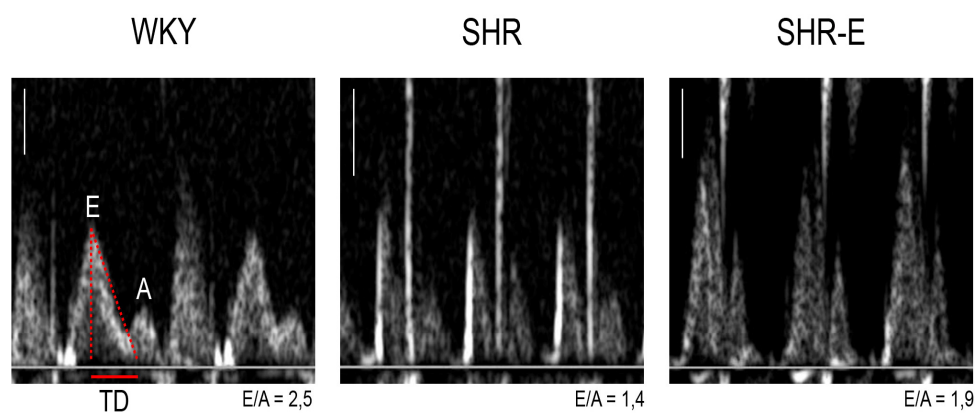
No se observaron diferencias estadísticamente significativas en el tiempo de deceleración mitral entre las ratas SHR y WKY ($P = 0,77$). El tratamiento con esmolol no mostró diferencias significativas en el tiempo de deceleración mitral entre las ratas SHR-E y SHR controles ($P = 0,80$) (Tabla 6).

Tabla 6. Parámetros de función diastólica del ventrículo izquierdo medidos por Doppler pulsado en las ratas WKY (Wistar-Kyoto tratadas con placebo), SHR (ratas hipertensas espontáneas tratadas con placebo) y SHR-E (ratas hipertensas espontáneas tratadas con esmolol).

	WKY (n=9)	SHR (n=8)	SHR-E (n=8)	Valor P ANOVA
Onda E (cm/seg)	50,43±16,90	37,25±14,86	59,17±15	0,136
Onda A (cm/seg)	29,29±15,94	33,25±28,65	39,50±15,95	0,646
E/A	1,94±0,72	1,52±0,78	1,65±0,62	0,599
TD (mseg)	42,14±8,03	43,50±5,32	42,60±13,15	0,974

n = número de ratas utilizadas. Los valores se muestran en media \pm DS. Onda E = velocidad E; Onda A = velocidad A; TD = tiempo de deceleración mitral.

A



B

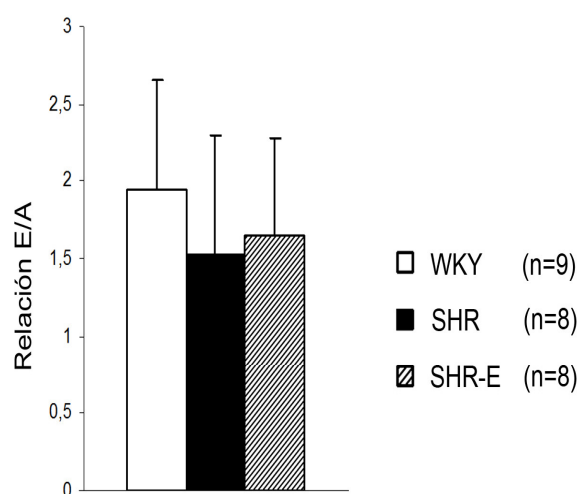


Figura 11. En la parte superior se muestran imágenes representativas de la onda E, onda A, relación E/A y tiempo de deceleración (TD) medidos mediante doppler pulsado (A) en los tres grupos de estudio (Barra de imagen 20 m/seg). Cambios en la relación E/A en las ratas WKY (Wistar-Kyoto tratadas con placebo), SHR (ratas hipertensas espontáneas tratadas con placebo) y SHR-E (ratas hipertensas espontáneas tratadas con esmolol). Los valores se muestran en media \pm DS. n = número de ratas.

4.3 EFECTO DEL TRATAMIENTO CON ESMOLOL SOBRE EL METABOLISMO MIOCÁRDICO DE LA GLUCOSA

La combinación PET/TAC permitió estudiar la captación de ^{18}F -FDG del miocardio del ventrículo izquierdo en los tres grupos de estudio (ratas WKY, SHR y SHR-E). Las ratas SHR controles mostraron mayor captación de ^{18}F -FDG que las ratas WKY. El tratamiento con esmolol durante 48 horas mostró en las ratas SHR menor captación de ^{18}F -FDG que en las ratas SHR tratadas con placebo, y la misma captación que las ratas WKY (Figura 12).

El análisis cuantitativo de la captación de ^{18}F -FDG miocárdico, realizado mediante el SUV, mostró los siguientes resultados (Figura 13): las ratas SHR controles mostraron mayor valor de captación estandarizado que las ratas WKY ($P = 0,001$). El SUV en las ratas SHR tratadas con esmolol fue menor al observado en las ratas SHR tratadas con placebo ($P = 0,003$). No hubo diferencias significativas en el SUV en las ratas SHR tratadas con esmolol y en las ratas SHR tratadas con placebo ($P = 0,63$).

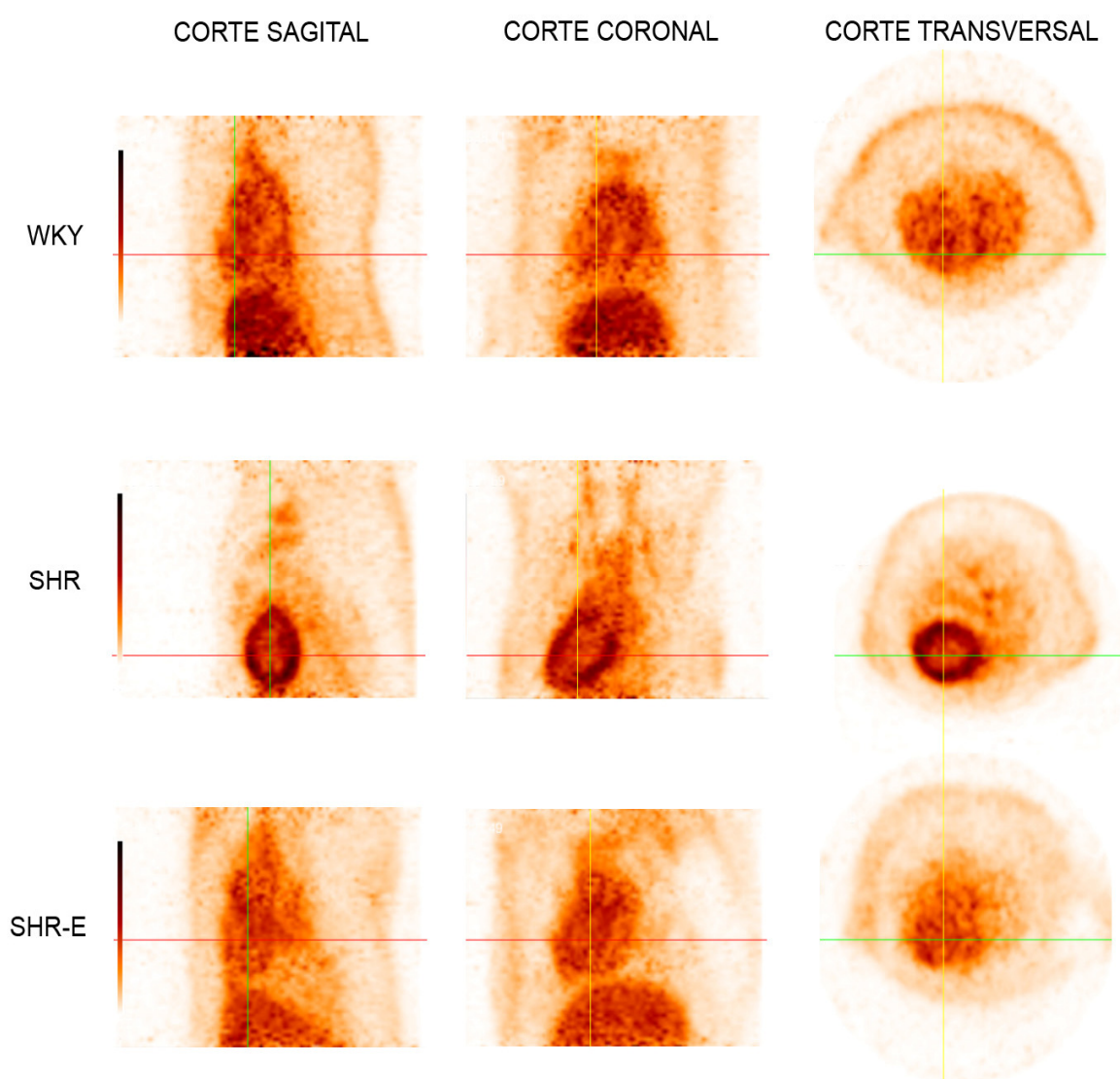


Figura 12. Imágenes representativas de la captación de ^{18}F -FDG del miocardio del ventrículo izquierdo en las ratas WKY (Wistar-Kyoto tratadas con placebo), SHR (ratas hipertensas espontáneas tratadas con placebo) y SHR-E (ratas hipertensas espontáneas tratadas con esmolol), realizadas mediante tomografía por emisión de positrones.

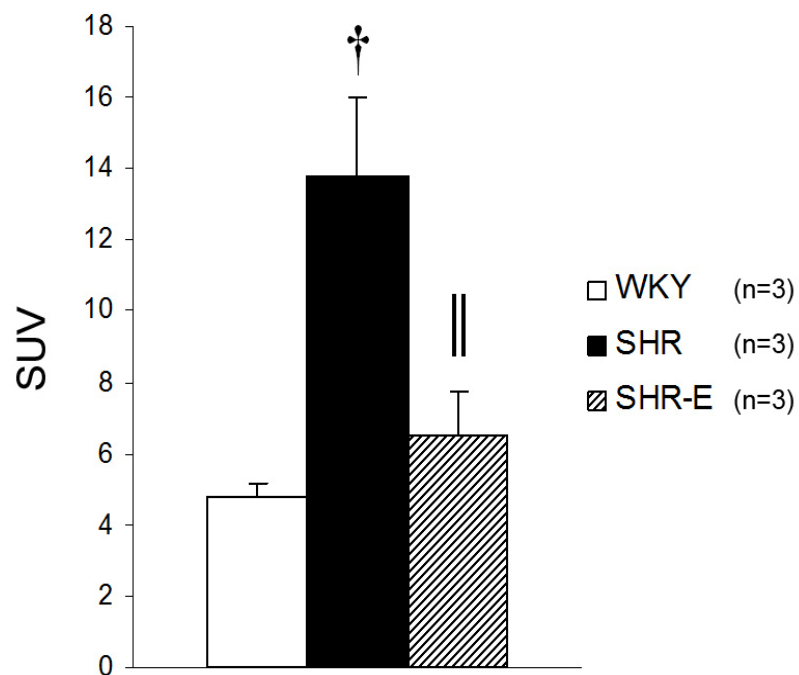


Figura 13. Cuantificación del metabolismo regional de la glucosa en el miocardio del ventrículo izquierdo en las ratas WKY (Wistar-Kyoto tratadas con placebo), SHR (ratas hipertensas espontáneas tratadas con placebo) y SHR-E (ratas hipertensas espontáneas tratadas con esmolol) medido mediante el SUV (*standardized uptake value*). Los valores se muestran en media \pm DS. n = número de ratas.

DISCUSIÓN

El objetivo de este trabajo es estudiar el efecto precoz del esmolol, betabloqueante cardiosselectivo, en la regresión de la hipertrofia ventricular.

A lo largo de la literatura encontramos estudios en humanos y en modelos animales que describen la regresión de la HVI tras tratamiento con betabloqueantes, sin embargo, esto se ha conseguido tras su administración durante largos períodos de tiempo.^{2,3,108-112}

El aumento en la incidencia de eventos adversos cardiovasculares y de la mortalidad asociada a la HVI nos obliga a buscar nuevas terapias que solucionen este problema en un corto período de tiempo.

Nuestro grupo de investigación ha convertido este problema en el objeto de estudio, empleando un modelo experimental de rata espontáneamente hipertensa (rata SHR), modelo de estudio de la hipertensión arterial primaria humana e hipertrofia cardíaca ya establecido.¹¹³ En un trabajo reciente hemos estudiado nuevas terapias antihipertensivas en la regresión precoz del remodelado ventricular⁹⁹; la administración de tres dosis de *liver growth factor* (LGF) produjo en las ratas SHR regresión de la hipertrofia ventricular mediante una acción antifibrótica y regenerativa cardiovascular en tan solo 12 días. En el proyecto que nos ocupa, hemos estudiado el efecto del esmolol, con unas características farmacocinéticas y farmacodinámicas que lo diferencian del resto de los betabloqueantes⁴¹, empleando el mismo modelo experimental en ratas.

En el diseño del trabajo hemos creído conveniente estudiar no sólo la estructura miocárdica, sino también la función y el metabolismo cardíaco, necesarios para discernir si un fármaco tiene o no efecto terapéutico sobre la hipertrofia ventricular.¹¹⁴

Por todo ello, hemos realizado la discusión, intentando responder a una serie de preguntas, tales como:

- ¿Cuál es el efecto precoz del esmolol sobre la masa ventricular izquierda en la hipertrofia ventricular causada por la hipertensión arterial?
- ¿Cuál es el efecto precoz del esmolol sobre la función cardíaca en la hipertrofia ventricular izquierda causada por la hipertensión arterial?
- ¿Cuál es el efecto precoz del esmolol sobre el metabolismo miocárdico en la hipertrofia ventricular izquierda causada por la hipertensión arterial?
- ¿Qué implicaciones clínicas podrían asociarse a la regresión precoz de la hipertrofia ventricular izquierda tras el tratamiento con esmolol?

Los estudios ecocardiográficos muestran los diferentes patrones que definen la geometría del ventrículo izquierdo (normal, hipertrofia concéntrica, hipertrofia excéntrica y remodelado concéntrico) en los pacientes con hipertensión arterial. Estos patrones se definen por la relación entre el tamaño del ventrículo izquierdo y el grosor parietal relativo. Las razones por las que surgen las diferencias entre los patrones no están claras, sin embargo, parecen estar relacionadas con cambios hemodinámicos y neurohormonales.¹¹⁵

La geometría del ventrículo izquierdo está implicada en la función cardíaca, y por lo tanto, en el pronóstico del paciente con cardiopatía hipertensiva.¹¹⁶ La SHR, a las 4 semanas de edad presenta una hipertrofia excéntrica, sin embargo, a las 6 semanas y hasta los 6 meses presenta una hipertrofia concéntrica.⁸⁹ En nuestro estudio, el aumento del grosor parietal relativo y la masa del ventrículo izquierdo indexada, reveló el mantenimiento de

dicha hipertrofia ventricular en la SHR a los 14 meses de edad. La hipertrofia ventricular concéntrica es considerada la típica respuesta a la hipertensión arterial, siendo este el patrón más desfavorable en el pronóstico del paciente con HTA e HVI; este patrón se relaciona con una mayor incidencia de eventos cardiovasculares y mortalidad en estos pacientes con respecto a los otros tres patrones de geometría ventricular.^{91,117}

Nuestro trabajo mostró una disminución de la presión arterial sistólica y la frecuencia cardíaca en la rata SHR tras el tratamiento con esmolol. Este efecto ya está descrito en estudios clínicos¹¹⁸, pero no en un modelo experimental animal de hipertensión arterial primaria. Este descenso de la presión arterial sistólica y la frecuencia cardíaca coincidió con una menor hipertrofia ventricular izquierda en la rata SHR después de 48 horas de tratamiento con esmolol, con respecto a la rata SHR tratada con placebo. En este estudio, la masa ventricular izquierda indexada de la rata SHR tratada con esmolol permaneció elevada en el límite superior de la significación estadística con respecto a la rata WKY control ($P = 0,05$), mostrando la transición de la hipertrofia ventricular concéntrica a excéntrica. Este cambio de hipertrofia concéntrica a excéntrica ya se ha descrito en estudios en humanos, tras tratamiento antihipertensivo crónico: candesartán durante 6 meses¹¹⁹, y losartán durante 12 meses^{120,121}, mejorando el pronóstico de estos pacientes al disminuir su morbilidad y mortalidad cardiovascular.^{121,122}

El tratamiento antihipertensivo ha demostrado la regresión de la masa ventricular izquierda, sin embargo, tras tratamientos de larga duración (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, bloqueadores de los receptores de angiotensina, betabloqueantes adrenérgicos, antagonistas de los canales del calcio y diuréticos).^{58,62}

En la literatura encontramos, en el modelo experimental de hipertensión arterial primaria empleada en nuestro estudio (la rata SHR), la disminución de la masa ventricular izquierda tras tratamiento con lisinopril durante 32 semanas⁴, captopril durante 5 semanas⁵, perindopril durante 12 semanas⁶, candesartán durante 12 meses⁷, amlodipino durante 1 semana⁸ y espironolactona durante 5 semanas.⁵ Estudios en humanos han confirmado estos resultados: el candesartán y valsartán administrados durante 6 meses^{119,123}, losartán y amlodipino durante 1 año¹²⁴, hidroclorotiazida durante 6 meses¹²⁵ y lisinopril durante 12 meses.⁶⁵

Los betabloqueantes han mostrado también el efecto cardioprotector relacionado con la regresión del remodelado ventricular en diferentes modelos experimentales de hipertrofia ventricular en rata: el bisoprolol (β_1 bloqueante adrenérgico) administrado durante 3-6 semanas produjo disminución de la masa ventricular en modelos de hipertrofia ventricular compensada (ratas SHR y Dahl sensible a la sal)^{2,111}; el atenolol (β_1 y β_2 bloqueante adrenérgico) administrado durante 6 semanas produjo el mismo efecto sobre el ventrículo izquierdo de la rata SHR³, sin embargo, el propanolol (β_1 y β_2 bloqueante adrenérgico) no consiguió reducir la masa ventricular in la rata SHR tratada durante 2 semanas¹²⁶; por último, el carvedilol (α y β bloqueante adrenérgico) mostró también un efecto positivo sobre la regresión de la masa ventricular izquierda en un modelo experimental de hipertensión arterial primaria, una subcepa de la rata SHR (SHR-SP) al administrarlo durante 18 semanas.¹¹² Los estudios en humanos han confirmado estos resultados: el atenolol¹⁰⁹, metoprolol (β_1 bloqueante adrenérgico)¹¹⁰ y nebivolol (β_1 y β_3 bloqueante adrenérgico)¹⁰⁸ administrados durante 1 año disminuyeron la masa ventricular izquierda.

El esmolol restauró completamente la masa ventricular izquierda, y en tan sólo 48 horas, a diferencia de los fármacos antihipertensivos descritos anteriormente (principalmente los betabloqueantes). Este efecto podría ser debido, en parte, a que la administración de esmolol durante un corto período de tiempo produce un mayor efecto hipotensor que el producido por otros betabloqueantes (por ejemplo, metoprolol y propanolol i.v) a grados similares de beta-bloqueo.⁴³

Los cinco grupos de fármacos antihipertensivos descritos anteriormente disminuyen la masa ventricular¹²⁷, reduciendo el riesgo cardiovascular en el paciente con hipertensión arterial¹²⁸. En nuestro trabajo el esmolol disminuyó la masa ventricular en un modelo experimental de rata hipertensa.

A continuación analizamos el efecto del esmolol en la función cardíaca.

La rata SHR a los 14 meses presenta hipertrofia ventricular compensada¹, mostrando una función sistólica supernormal y disfunción diastólica, reflejando posiblemente el estado previo a la insuficiencia cardíaca. La transición de hipertrofia compensada a insuficiencia cardíaca en la rata SHR se produce a los 18-24 meses de edad, debido a un aumento de la apoptosis de los miocitos que disminuye la masa ventricular, y a la fibrosis miocárdica¹²⁹; esta transición también está relacionada con alteraciones importantes en la expresión de los genes relacionados con la matriz extracelular.¹³⁰ Sin embargo, la rata WKY a los 14 meses muestra una función sistólica normal.⁹⁰

En nuestro trabajo, hemos observado las diferencias en la función sistólica descritas anteriormente entre las ratas SHR y WKY a los 14 meses. La hipercontractilidad observada en la rata SHR responde al aumento de la presión

interventricular y del estrés de la pared del ventrículo causado por el aumento de la presión arterial.

A pesar del efecto inotrópico negativo de los betabloqueantes, estos han mostrado mejoría en la función ventricular cuando se administran durante largos períodos de tiempo.¹⁰⁹ En nuestro trabajo, la administración de esmolol durante 48 horas disminuyó la hipercontractilidad ventricular de la rata SHR. El efecto inotrópico negativo del esmolol¹³¹ al igual que los demás betabloqueantes, como se ha reseñado anteriormente, podría explicar nuestros resultados.

Quizás sería oportuno considerar el posible efecto del número de receptores beta-adrenérgicos de la rata SHR sobre los resultados obtenidos en nuestro estudio. La rata SHR tiene disminuido el número de receptores β_1 -adrenérgicos en el corazón¹³², sin embargo, los receptores β_2 adrenérgicos no presentan cambios¹³³, o bien están aumentados.¹³⁴ Esta disminución de los receptores β_1 adrenérgicos podría afectar a la respuesta del corazón de los fármacos que actúan sobre el inotropismo miocárdico.¹³⁵ Por lo tanto, el efecto del esmolol (β_1 bloqueante) sobre la función sistólica podría estar alterado por la disminución del número de receptores β_1 adrenérgicos miocárdicos. Esto podría explicar, que las ratas SHR tratadas con esmolol no mostraran la misma función sistólica que las ratas WKY, es decir, que su función sistólica no se normalizara.

Resulta técnicamente complicado el estudio de la función diastólica mediante la medición del flujo transmitral en el animal pequeño, ya que su frecuencia cardíaca es de 300-400 lat/min y las ondas E y A se fusionan.¹³⁶ Kokubo y cols.⁸⁹ fueron incapaces de separar el llenado precoz del ventrículo del llenado ocasionado por la contracción auricular en las ratas WKY y SHR hasta los 3 meses de edad. Nosotros sí hemos podido estudiar la función diastólica en estos animales a los 14 meses. La relación E/A ratio, a pesar de sus

limitaciones, es un parámetro diastólico ampliamente establecido en este modelo animal.^{7,85,89,90,101,137,138}

En nuestro estudio hemos observado la presencia de disfunción diastólica en las ratas SHR y WKY adultas, ya descrita por otros autores.^{90,107}

Los valores normales de los parámetros ecocardiográficos difieren en el humano y la rata. Teniendo en cuenta que en los humanos el valor normal de la relación E/A es 1, sin embargo, en las ratas es al menos 2¹³⁹, nuestro estudio mostró ligera disfunción diastólica en la rata WKY a los 14 meses de edad. Esta disfunción diastólica fisiológica (unida a la edad), también está descrita en estudios en humanos (el aumento de la edad produce un menor llenado precoz del ventrículo, es decir, un descenso de la onda E y un mayor llenado ocasionado por la contracción auricular, es decir, un aumento de la onda A).¹⁴⁰

No se sabe exactamente la edad a la que la rata SHR presenta disfunción diastólica, apareciendo de forma tardía, no antes de los tres meses.⁸⁹ A los 14 meses, la disfunción diastólica en la rata SHR está claramente establecida⁸⁵, y es debida a alteraciones de la relajación y/o rigidez miocárdica producida principalmente por alteración de los componentes estructurales del miocardio.^{90,141}

Sabemos que algunos betabloqueantes mejoran la función diastólica tras tratamientos de larga duración.^{108,142} En nuestro trabajo, la administración de esmolol durante 48 horas en las ratas SHR no mostró diferencias significativas en la función diastólica con respecto a las ratas SHR control, sin embargo, sí observamos un aumento de la relación E/A en las SHR tratadas con esmolol. Jurkeviciu y cols.¹⁴³ relacionan la recuperación de la función diastólica con un suficiente grado de betabloqueo y una disminución óptima de la frecuencia cardíaca (57-68 lat/min o menor) al administrar un β_1 bloqueante en pacientes

con hipertensión arterial. En nuestro estudio el esmolol disminuyó la frecuencia cardíaca, sin embargo, quizás este descenso no fue suficiente para obtener un aumento significativo de la relación E/A en la rata SHR tratada con esmolol con respecto a la rata SHR control. No olvidemos, que por un lado, únicamente estudios en humanos han demostrado esta relación entre la disminución óptima de la frecuencia cardíaca y la recuperación de la función diastólica, y por otro lado, nosotros empleamos un modelo experimental de rata con una frecuencia cardíaca inicial de 300 lat/min.

No podemos olvidar el efecto de los anestésicos sobre la función cardíaca. Los fármacos anestésicos facilitan la adquisición de datos ecocardiográficos en el animal de experimentación, sin embargo, es conocido su efecto sobre la función cardiovascular.¹⁴⁴ Por lo que estos constituyen un factor importante en la evaluación de cambios hemodinámicos y cardíacos en condiciones fisiológicas y fisiopatológicas. El anestésico ideal para la realización de los estudios ecocardiográficos en el animal de experimentación pequeño debería reunir las siguientes características: fácil administración, reproducible, rápido inicio de acción y eliminación, que cause mínima alteración hemodinámica y depresión cardíaca, y de baja toxicidad.¹⁴⁵

En este estudio utilizamos la ketamina por ser el anestésico habitualmente empleado para valorar la función cardíaca en las ratas mediante ecocardiografía.¹⁰³ La ketamina produce sedación e inmovilidad, y es administrada habitualmente junto a diazepam para mejorar la relajación muscular y prolongar la analgesia.¹⁰² La ketamina administrada junto con una benzodiacepina (midazolam) produjo en ratones inicialmente depresión miocárdica, sin embargo, a los 15 minutos de la administración, en la cepa C57BL/6J se observó un aumento significativo de la frecuencia cardíaca y la

fracción de acortamiento, y una disminución significativa del diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo (alcanzando la normalidad), con respecto a la cepa C57BL/6N (barrick).¹⁴⁶ Por lo que el efecto anestésico sobre la función cardíaca puede variar dependiendo de la cepa del animal estudiado.¹⁴⁵

Es difícil la identificación del anestésico ideal para la realización de todos los estudios ecocardiográficos en el animal de experimentación. Sin embargo, el anestésico será diferente dependiendo del modelo experimental de cardiopatía. Así, en los modelos experimentales de hipertrofia ventricular se recomienda el uso de ketamina junto a una benzodiacepina para el estudio de la función cardíaca.¹⁴⁵ A lo largo de la literatura observamos diferentes modelos experimentales de rata con hipertrofia ventricular izquierda en los que se ha empleado la ketamina como agente anestésico de elección para la realización de los estudios ecocardiográficos: modelo de hipertensión arterial primaria (SHR)^{89,138,147} y modelo de hipertensión arterial secundaria (rata Dahl sensible a la sal).¹¹¹

A continuación analizamos el efecto del esmolol en el metabolismo miocárdico.

En un principio consideramos de interés mencionar la importancia del empleo, en nuestro estudio, de diferentes protocolos anestésicos para la realización de la ETT y PET/TAC con ¹⁸FDG. Como hemos reseñado anteriormente, la ketamina es un fármaco ampliamente empleado para la realización de estudios ecocardiográficos en el modelo experimental empleado en nuestro estudio, sin embargo, el SUV puede modificarse según los niveles de glucosa en sangre.¹⁴⁸ Por lo que se deben evitar los fármacos anestésicos que produzcan alteraciones de la glucosa en sangre (la ketamina aumenta los niveles

de esta en sangre) en la realización de los estudios PET/TAC. Por todo ello, hemos utilizado el isoflurano para la realización de los estudios PET/TAC, coincidiendo con otros autores^{149,150}, aplicando el protocolo establecido en el laboratorio de imagen de animal pequeño de nuestra institución. Handa y cols.¹⁰⁴ también utilizaron diferentes anestésicos para la realización de estudios de ETT y PET/TAC en el animal pequeño.

El miocardio adulto sano obtiene energía desde una amplia variedad de sustratos, como son la glucosa, ácidos grasos, lactato, aminoácidos y cuerpos cetónicos, sin embargo, la fuente primaria son los ácidos grasos.⁹⁵ La glucosa entra en el miocito, difunde mediante los transportadores de glucosa (GLUT1, receptor no dependiente de insulina y GLUT4, receptor dependiente de insulina que es el más efectivo y se encuentra en el adulto), y se inicia la glicolisis produciendo piruvato que es oxidado en la mitocondria para producir energía.¹⁵¹ En el miocardio hipertrófico, se produce un aumento de la glicolisis, los receptores de la glucosa responden a una mayor demanda de energía, con sobreexpresión de los genes que producen GLUT1 e inhibición de la expresión fenotípica del GLUT4; esto hace que el miocardio dependa casi exclusivamente de los procesos anaeróbicos para la producción de energía.^{151,152} La utilización de los ácidos grasos en el corazón hipertrófico también está suprimida parcialmente debido a la inhibición o desaparición de las enzimas encargadas de degradarlos (carnitinpalmito transferasa 1, y carnitinpalmito transferasa.⁹⁴

Diferentes estudios muestran una mayor captación de ¹⁸F-FDG en el miocardio en modelos experimentales de hipertrofia ventricular: ratas en la que se realiza constricción de la aorta ascendente produciendo un aumento de la presión intraventricular y posterior hipertrofia ventricular¹⁵³ y ratas Dahl sensibles a la sal que desarrollan hipertrofia ventricular por la hipertensión arterial

crónica.¹⁰⁴ Resultó curioso observar que estos datos eran similares a los observados en el modelo experimental empleado en nuestro trabajo, la rata SHR (modelo de hipertrofia ventricular por hipertensión arterial crónica), en la que vimos mayor metabolismo miocárdico de la glucosa con respecto a la rata WKY (modelo normotensivo). Veress y cols.¹⁵⁴ también estudiaron la captación de ^{18}F -FDG en la rata SHR, observando los mismos resultados, sin embargo, en edades diferentes a la estudiada por nosotros (14 meses); por otro lado, observaron una disminución progresiva de la captación del radiofármaco en la rata WKY con el aumento de la edad.

El estudio PET/TAC con ^{18}F -FDG es un arma muy útil para valorar la respuesta a los tratamientos en la práctica clínica.¹⁵⁵ De manera sorprendente, nuestros resultados muestran que el tratamiento con esmolol durante 48 horas produce una disminución del metabolismo de la glucosa en el ventrículo hipertrófico, mostrando un metabolismo similar al de un ventrículo normal. Los betabloqueantes, al disminuir el inotropismo y la frecuencia cardíaca, reducen el consumo de oxígeno y las demandas energéticas del miocardio¹⁵⁶, y esto puede facilitar la recuperación de los miocitos.¹⁵⁷ Al realizar este trabajo, hemos observado que un betabloqueante administrado durante un corto período de tiempo puede producir una disminución del metabolismo anaerobio (glicolisis anaerobia), que es la principal fuente de energía del miocito hipertrófico. Scorsin y cols.¹⁵⁸ también han estudiado el efecto del esmolol sobre el metabolismo anaeróbico, pero en el contexto de la cirugía cardíaca: el esmolol es utilizado como cardioplegia en el corazón hipertrófico de humanos, mostrando una disminución del consumo de oxígeno comparado con el potasio.

Por último, analizamos las implicaciones clínicas de la regresión precoz de la hipertrofia ventricular tras el tratamiento con esmolol.

El tratamiento con esmolol durante 48 horas podría tener importantes implicaciones clínicas en los pacientes con hipertrofia ventricular izquierda e hipertensión arterial.

La prevención o regresión de la HVI es un objetivo terapéutico que se intenta alcanzar mediante acciones farmacológicas, mecánicas, quirúrgicas o genéticas¹⁵⁹, y prioritario en los pacientes con hipertensión arterial.¹⁶⁰ Está claro el efecto beneficioso del tratamiento con antihipertensivos en la prevención y regresión del remodelado ventricular.¹⁶¹ Sin embargo, como hemos reseñado a lo largo de la discusión, esto únicamente se ha demostrado tras tratamientos de larga duración.

En los pacientes con hipertensión arterial e hipertrofia ventricular severa, previa a la insuficiencia cardíaca (como ocurre en el modelo experimental animal utilizado en nuestro trabajo), la regresión de dicha hipertrofia reduce el riesgo de daño clínico y eventos cardiovasculares. Zanchetti y cols.¹⁶² muestran, que el riesgo de insuficiencia cardíaca en estos pacientes puede ser claramente reducido dependiendo de cuándo se inicie el tratamiento, de manera que el tratamiento en las fases precoces (hipertrofia ventricular asintomática) del daño cardiovascular continuo ofrece mejores resultados que en las fases más tardías (insuficiencia cardíaca). Por lo que parece lógico pensar que en la fase de hipertrofia ventricular severa (daño orgánico asintomático), previa a la insuficiencia cardíaca (daño clínico establecido), un tratamiento con un fármaco que produzca la regresión de la hipertrofia ventricular en un corto período de tiempo (48 horas) podría disminuir la incidencia de insuficiencia cardíaca en estos pacientes. Sin embargo, el tratamiento crónico podría ser menos beneficioso, ya que su efecto sobre la hipertrofia ventricular podría aparecer al cabo de años, y para entonces el daño clínico estaría establecido.

No debemos olvidar que el tratamiento descrito en nuestro trabajo ha demostrado su eficacia sobre la regresión precoz de la hipertrofia ventricular izquierda en un modelo de experimentación animal. Desconocemos si este tratamiento es eficaz en el humano y la capacidad de adaptación de este a los cambios que ocurren en un período corto de tiempo (48 horas). Sin embargo, como la dosis administrada de esmolol y la duración del tratamiento se observan en la práctica clínica habitual (para otras indicaciones diferentes al tratamiento de la HVI)^{163,164}, parece razonable pensar que esto podría facilitar su tolerancia en el humano.

La siguiente cuestión que deberíamos abordar sería ¿en qué contexto clínico aplicaríamos el tratamiento que describimos en nuestro trabajo?

El remodelado ventricular aparece tras lesiones agudas (infarto de miocardio o miocarditis) o crónicas (cardiomiopatía, hipertensión arterial, patología valvular). A lo largo de la literatura encontramos trabajos que muestran el efecto beneficioso del tratamiento del remodelado ventricular producido tanto por lesiones agudas (el nebivolol mejoró la disfunción ventricular, disminuyó la hipertrofia del miocito y aumentó la supervivencia al administrarlo durante 30 días tras un infarto agudo de miocardio)¹⁶⁵, como por lesiones crónicas (la sustitución valvular aórtica por estenosis valvular produjo disminución de la masa ventricular a los 6 meses).¹⁶⁶

Los pacientes con hipertensión arterial e hipertrofia ventricular izquierda avanzada asintomática, a los que se realiza sustitución valvular por estenosis aórtica severa, durante el período postoperatorio podrían beneficiarse de un tratamiento precoz de la HVI en la unidad de cuidados especiales. Aunque la sustitución valvular produce un efecto positivo sobre la regresión de la HVI a los 6 meses¹⁶⁶, parece razonable pensar que la insuficiencia cardíaca podría

aparecer antes de conseguir la regresión tras la cirugía, ya que estamos tratando una HVI avanzada. ¿Por qué no administrar durante el período postoperatorio un fármaco que produzca regresión de la HVI en 48 horas? Es conocido el uso frecuente de fármacos antihipertensivos en las unidades de cuidados especiales durante el período postoperatorio de cirugía cardíaca y vascular, sin embargo ¿por qué no utilizar un fármaco que además de disminuir la presión arterial produzca regresión de la HVI?¹²⁵

En este trabajo hemos estudiado el efecto precoz de un betabloqueante cardiosselectivo, el esmolol, en la hipertrofia ventricular producida por la hipertensión arterial. Hemos estudiado la geometría ventricular, función cardíaca y metabolismo miocárdico de la glucosa mediante técnicas de imagen. Queda por estudiar si el esmolol produce también un efecto positivo sobre la regresión del remodelado vascular.

Nuestro grupo de investigación ha iniciado, a tenor de los resultados de esta tesis doctoral, el estudio del efecto del esmolol sobre la estructura del miocito, y la estructura y función vascular. Para ello no sólo estudiaremos la estructura de las arterias coronarias mediante microscopía confocal de fluoresceína, sino también la función vasodilatadora mediante un sistema de miografía analizando la respuesta contráctil y la vasodilatadora con diferentes fármacos.¹⁶⁷ También estudiaremos la biodisponibilidad de óxido nítrico y la producción de anión superóxido en el lecho coronario. Todo ello nos permitirá aclarar si el esmolol produce regresión precoz del remodelado vascular, y con ello el restablecimiento del flujo coronario, tan afectado por la hipertrofia ventricular.¹⁶⁸

Analizando nuestro trabajo experimental, encontramos varias limitaciones que trataremos de solucionar en los futuros estudios:

- En primer lugar, la dosis de esmolol empleada en las ratas es utilizada en humanos en la práctica clínica¹⁶³, sin embargo, no podemos excluir diferencias farmacológicas entre ambos.

- En nuestro trabajo demostramos la regresión precoz de la hipertrofia ventricular izquierda, tras el tratamiento con esmolol, mediante técnicas de imagen, en un modelo de hipertensión arterial primaria. En los siguientes trabajos deberíamos demostrar si esta regresión afecta tanto al miocito como a los vasos cardíacos.

- El presente trabajo demuestra la regresión de la hipertrofia ventricular tras 48 horas de tratamiento con esmolol. Estamos obligados a estudiar la permanencia o no de estos resultados con el paso del tiempo, así como algunos autores lo han realizado con otros tratamientos antihipertensivos.¹⁶⁹

- Por último, no olvidemos la necesidad de ensayos clínicos aleatorizados que confirmen en humanos los resultados obtenidos en este trabajo. Estos ensayos clínicos serán imprescindibles para considerar la regresión de la hipertrofia ventricular un efecto terapéutico del esmolol.

Este es el primer estudio que muestra una asociación entre la administración de un betabloqueante y la regresión de la HVI en 48 horas.

CONCLUSIONES

En este trabajo hemos estudiado el efecto de un β_1 bloqueante, el esmolol, en la hipertrofia ventricular izquierda, estudiando la estructura, función y metabolismo miocárdico, y hemos extraído las siguientes conclusiones:

- El esmolol produce regresión precoz de la masa ventricular izquierda. Podemos decir que el esmolol disminuye el índice de masa del ventrículo izquierdo.

- No hemos encontrado diferencias significativas en la función cardíaca (sistólica y diastólica) del ventrículo izquierdo tras la administración del esmolol.

- El esmolol produce disminución del metabolismo miocárdico de la glucosa. Podemos decir que restaura totalmente el metabolismo del ventrículo izquierdo hipertrófico.

RESUMEN

La hipertensión arterial es la principal causa de la hipertrofia ventricular izquierda, y esta se relaciona con una mayor incidencia de eventos cardiovasculares y mortalidad. Se ha demostrado que la regresión de la hipertrofia ventricular mejora la supervivencia en los pacientes con hipertensión arterial.

Se han realizado estudios en humanos y en modelos animales que describen la regresión de la hipertrofia ventricular izquierda tras tratamientos antihipertensivos, entre los que se encuentran los betabloqueantes, sin embargo, esto se ha conseguido tras su administración durante largos períodos de tiempo.

En este trabajo experimental hemos analizando el efecto de un betabloqueante cardiosselectivo, el esmolol, sobre la regresión de la hipertrofia ventricular izquierda. Este fármaco se administró a un modelo experimental de rata hipertensa (SHR) a los 14 meses de edad (modelo experimental de hipertrofia ventricular izquierda, hipercontractilidad y disfunción diastólica). Tras 48 horas de tratamiento con esmolol, analizamos el ventrículo izquierdo mediante técnicas de imagen: ecocardiografía transtorácica y tomografía por emisión de positrones.

El descenso de la presión arterial sistólica y la frecuencia cardíaca producido por el esmolol coincidió con una mejoría de la morfología del ventrículo izquierdo, regresión de la masa ventricular izquierda y restauración del metabolismo miocárdico.

Este es el primer estudio que muestra una asociación entre la administración de un betabloqueante y la regresión de la hipertrofia ventricular en 48 horas..

BIBLIOGRAFÍA

1. Brooks WW, Conrad CH, Robinson KG, Colucci WS, Bing OH. L-arginine fails to prevent ventricular remodeling and heart failure in the spontaneously hypertensive rat. *Am J Hypertens* 2009;22:228-234.
2. Mougenot N, Médiani O, Lechat P. Bisoprolol and hydrochlorothiazide effects on cardiovascular remodeling in spontaneously hypertensive rats. *Pharmacol Res* 2005;51:359-365.
3. Asai T, Kushiro T, Fujita H, Kanmatsuse K. Different effects on inhibition of cardiac hypertrophy in spontaneously hypertensive rats by monotherapy and combination therapy of adrenergic receptor antagonists and/or the angiotensin II Type 1 receptor blocker under comparable blood pressure reduction. *Hypertens Res* 2005;28:79-87.
4. Brilla CG, Matsubara L, Weber KT. Advanced hypertensive heart disease in spontaneously hypertensive rats. Lisinopril-mediated regression of myocardial fibrosis. *Hypertension* 1996;28:269-275.
5. Simko F, Pechanova O, Pelouch V, Krajcirovicova K, Mullerova M, Bednarova K, Adamcova M, Paulis L. Effect of melatonin, captopril, spironolactone and simvastatin on blood pressure and left ventricular remodelling in spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens* 2009;27 (Suppl 6):S5-S10.
6. Onodera T, Okazaki f, Miyazaki H, Minami S, Ito T, Seki S, Taniguchi M, Taniguchi I, Mochizuki S. Perindopril reverses myocyte remodeling in the hypertensive heart. *Hypertens Res* 2002;25:85-90.
7. Ishimitsu T, Honda T, Ohno E, Furukata S, Sudo Y, Nakano N, Takahashi T, Ono H, Matsuoka H. Year-long antihypertensive therapy with candesartan completely prevents development of cardiovascular organ injuries in spontaneously hypertensive rats. *Int Heart J* 2010;51:359-364.

8. Duguay D, Pesant S, Deschepper CF, deBlois D. Fibroblast apoptosis precedes cardiomyocyte mass reduction during left ventricular remodeling in hypertensive rats treated with amlodipine. *J hypertens* 2007;25:1291-1299.
9. García JA, Pérez E, García MA. El ecocardiograma en el paciente con hipertensión arterial. En: García MA, Zamorano JL, García JA, editores. *Manual de ecocardiografía*. Madrid: Editorial EDIMED, 2006:161-171.
10. Barrios V, Ruilope LM. Hypertension with left ventricular hypertrophy/diastolic dysfunction. In: Sleight P, Bakris G, Mancia G, Messerli f, Opie L, editors. *Clinical cases in hypertension. Specific treatment strategies*. Richmond upon Thames. Reino Unido: PAN Communications, 2000;16-22.
11. Bendersky M, Piskorz D, Boccardo D. Cardiopatía hipertensiva. *Rev Fed Cardiol* 2002;31:321-334.
12. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Pronostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990;322:1561-1566.
13. Vakili BA, Okin PM, Devereux RB. Prognostic implications of left ventricular hypertrophy. *Am Heart J* 2001;141:334-341.
14. Verdecchia P, Porcellati C, Reboldi G, Gattobigio R, Borgioni C, Pearson TA, Ambrosio G. Left ventricular hypertrophy as an independent predictor of acute cerebrovascular events in essential hypertension. *Circulation* 2001;104:2039-2044.
15. Larsen GC, Griffith JL, Beshansky JR, D'Agostino RB, Selker HP. Electrocardiographic left ventricular hypertrophy in patients with suspected acute cardiac ischemia-its influence on diagnosis, triage, and short-term prognosis: a multicenter study. *J Gen Intern Med* 1994;9:666-673.

16. Verdecchia P, Carini G, Circo A, Dovellini E, Giovannini E, Lombardo M, Solinas P, Gorini M, Maggioni AP, MAVI Study Group. Left ventricular mass and cardiovascular morbidity in essential hypertension: the MAVI Study. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1829-1835.
17. Morales C, Hita A, Gelpi RJ. Fisiología integrada de la hipertrofia cardíaca. *Rev Argent Cardiol* 1999;67:377-388.
18. Barrios V, Calderón A. La protección cardíaca es la estrategia prioritaria de prevención cardiovascular en hipertensión arterial. *Hipertensión* 2004;21:187-196.
19. Gardin JM, McClelland R, Kitzman D, Lima JA, Bommer W, Klopfenstein HS, Wong ND, Smith VE, Gottdiener J. M-mode echocardiographic predictors of six-to seven-year incidence of coronary heart disease, stroke, congestive heart failure, and mortality in an elderly cohort (the Cardiovascular Health study). *Am J Cardiol* 2001;87:1051-1057.
20. Di Tullio MR, Zwas DR, Sacco RL, Sciacca RR, Homma S. Left ventricular mass and geometry and the risk of ischemic stroke. *Stroke* 2003;34:2380-2386.
21. Román O. Regression of left ventricular hypertrophy in essential arterial hypertension. *Rev Med Chil* 1994;122:333-338.
22. Levy D, Larson MG, Vasan RS, Kannel WB, Ho KK. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA* 1996;275:1557-1562.
23. Díez J, Laviades C, Varo N, Querejeta R, López B. Diagnóstico bioquímico de la fibrosis miocárdica hipertensiva. *Rev Esp Cardiol* 2000;53 (Supl 1):8-13.
24. Zangrillo A, Turi S, Crescenzi G, Oriani A, Distaso F, Monaco F, Bignami E, Landoni G. Esmolol reduces perioperative ischemia in cardiac surgery: a meta-analysis of randomized controlled studies. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2009;23:625-632.

25. Franklin SS, Khan SA, Wong ND, Larson MG, Levy D. Is pulse useful in predicting risk for coronary heart disease? The Framingham heart study. *Circulation* 1999;100:354-360.
26. Perera GA. Hypertensive vascular disease; description and natural history. *J Chronic Dis* 1955;1:33-42.
27. Barrios V. Tratamiento de la cardiopatía hipertensiva. En: Barrios V, editor. *Hipertensión y corazón*. Madrid: Momento Médico Iberoamericana, 2003:53-64.
28. Schillacci G, Pasqualini L, Verdecchia P, Vaudo G, Marchesi S, Porcellatti C, de Simone G, Mannarino E. Prognostic significance of left ventricular diastolic dysfunction in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:2005-2011.
29. Barrios V, Lozano F. Insuficiencia cardíaca en hipertensión arterial. *Enf Vasc Hipertens* 1997;8:5-16.
30. Ciaroni S, Cuenoud L, Bloch A. Clinical study to investigate the predictive parameters for the onset of atrial fibrillation in patients with essential hypertension. *Am Heart J* 2000;139:814-819.
31. Haider AW, Larson MG, Benjamin EJ, Levy D. Increased left ventricular mass and hypertrophy are associated with increased risk for sudden death. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:1454-1459.
32. Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, McNamara PM. Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: the Framingham study. *N Engl J Med* 1982;306:1018-1022.
33. Almendral J, Villacastin JP, Arenal A, Tercedor L, Merino JL, Delcan JL. Evidence favoring the hipótesis that ventricular arrhythmias have prognostic significance in left ventricular hypertrophy secondary to systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1995;76:60D-63D.

34. Saadeh A, Evans S, James M, Jones J. QTc dispersion and complex ventricular arrhythmias in untreated newly presenting hypertensive patients. *J Hum Hypertens* 1999;13:665-669.
35. González JR, Alegría E. Betabloqueantes: fundamentos y aplicación práctica. 1ª ed. Madrid: Acción Médica, 2003.
36. Ahlquist RP. A study of the adrenotropic receptors. *Am J Physiol* 1948;153:586-600.
37. Cruz-Pardos P, Fernández-Riveira C, Garutti I. Betabloqueantes: utilidad en cirugía no cardíaca. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2005;52:617-626.
38. Gauthier C, Langin D, Balligand JL. Beta3 adrenoceptors in the cardiovascular system. *Trends Pharmacol Sci* 2000;21:426-431.
39. López-Sendón J, Swedberg K, McMurray J, Tamargo J, Maggioni AP, Dargie H, Tendera M, Waagstein F, Kjekshus J, Lechat P, Torppedersen C; Grupo de Trabajo sobre Bloqueadores Beta de la Sociedad Europea de Cardiología. Documento de consenso de expertos sobre bloqueadores de los receptores β -adrenérgicos. *Rev Esp Cardiol* 2005;58:65-90.
40. Gorre F, Vandekerckhove H. Beta-blockers: focus on mechanism of action. Which beta-blocker, when and why? *Acta Cardiol* 2010;65:565-570.
41. Fita G, Gomar C, Rovira I. Esmolol in anesthesiology: pharmacology and indications. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 1999;46:401-414.
42. Greenspan AM, Spielman SR, Horowitz LN, Senior S, Steck J, Laddu A. Electrophysiology of esmolol. *Am J Cardiol* 1985;56:F19-F26.
43. Deegan R, Wood AJ. Beta-receptor antagonism does not fully explain esmolol-induced hypotension. *Clin Pharmacol Ther* 1994;56:223-228.
44. Jordan D, Shulman SM, Miller DE. Esmolol hydrochloride, sodium nitroprusside, and isoflurane differ in their ability to alter peripheral sympathetic responses. *Anesth Analg* 1993;2:281-290.

45. Yu SKH, Tait G, Karkouti K, Wijeyesundera D, McCluskey S, Beattie WS. The safety of perioperative esmolol: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesth Analg* 2011;112:267-281.
46. Landoni G, Turi S, Biondi-Zoccai G, Bignami E, Testa V, Belloni LL, Cornero G, Zangrillo A. Esmolol reduces perioperative ischemia in noncardiac surgery: a meta-analysis of randomized controlled studies. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2010;24:219-229.
47. Bakker EJ, Ravensbergen NJ, Voute MT, Hoeks SE, Chonchol M, Klimek M, Poldermans D. A randomised study of perioperative esmolol infusion for haemodynamic stability during major vascular surgery; rationale and design of DECREASE-XIII. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2011;42:317-323.
48. van Zwieten PA. The influence of antihypertensive drug treatment on the prevention and regression of left ventricular hypertrophy. *Cardiovasc Res* 2000;45:82-91.
49. Schmieder RE, Messerli FH. Hypertension and the heart. *J Hum Hypertens* 2000;14:597-604.
50. Mathew J, Sleight P, Lonn E, Johnstone D, Pogue J, Yi Q, Bosch J, Sussex B, Probstfield J, Yusuf S; Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Investigators. Reduction of cardiovascular risk by regression of electrocardiographic markers of left ventricular hypertrophy by the angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril. *Circulation* 2001;104:1615-1621.
51. Rosei EA, Muiesan ML. Early target organ damage and its reversibility: the heart. *Clin Exp Hypertens* 2004;26:673-687.
52. Cacciapuoti F. Molecular mechanisms of left ventricular hypertrophy (LVH) in systemic hypertension (SH)-possible therapeutic perspectives. *J Am Soc Hypertens* 2011;5:449-455.

53. Levy D, Salomon M, D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB. Prognostic implications of baseline electrocardiographic features and their serial changes in subjects with left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1994;90:1786-1793.
54. Muiesan ML, Salvetti M, Rizzoni D, Castellano M, Donato F, Agabiti-Rosei E. Association of change in left ventricular mass with prognosis during long-term antihypertensive treatment. *J Hipertens* 1995;13:1091-1095.
55. Verdecchia P, Angeli F, Borgioni C, Gattobigio R, de Simone G, Devereux RB, Porcellati C. Changes in cardiovascular risk by reduction of left ventricular mass in hypertension: a meta-analysis. *Am J hipertens* 2003;16:895-899.
56. Ruilope LM, Barrios V. Pharmacologic treatment. CK Francis, GYJ Lip. Hypertensive Heart Disease. En: Crawford MH, DiMarco JP, editores. *Cardiology*. Londres: Mosby, 2001:8.1-8.8
57. Schlaich MP, Schmieder RE. Left ventricular hypertrophy and its regression: pathophysiology and therapeutic approach: focus on treatment by antihypertensive agents. *Am J Hypertens* 1998;11:1394-1404.
58. Ferreira-Filho C, Abreu LC, Valenti VE, Ferreira M, Meneghini A, Silveira JA, Riera AR, Colombari E, Murad N, Santos-Silva PR, Silva LJ, Vanderlei LC, Carvalho TD, Ferreira C. Anti-hypertensive drugs have different effects on ventricular hypertrophy regression. *Clinics* 2010;65:723-728.
59. Fagard RH. Reversibility of left ventricular hypertrophy by antihypertensive drugs. *Neth J Med* 1995;47:173-179.
60. Klingbeil AU, Schneider M, Martus P, Messerli FH, Schmieder RE. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. *Am J Med* 2003;115:41-46.

61. Dahlöf B, Pennert K, Hansson L. Reversal of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. A metaanalysis of 109 treatment studies. *Am J hypertens* 1992;5:95-110.
62. Fagard RH, Celis H, Thijs L, Wouters S. Regression of left ventricular mass by antihypertensive treatment. A meta-analysis of randomized comparative studies. *Hypertension* 2009;54:1084-1091.
63. Kampus P, Serg M, Kals J, Zagura M, Muda P, Karu K, Zilmer M, Eha J. Differential effects of nebivolol and metoprolol on central aortic pressure and left ventricular wall thickness. *Hypertension* 2011;57:1122-1128.
64. Roman MJ, Okin PM, Kizer JR, Lee ET, Howard BV, Devereux RB. Relations of central and brachial blood pressure to left ventricular hypertrophy and geometry: the Strong Heart Study. *J Hypertens* 2010;28:384-388.
65. Miller AB, Reichek N, St John Sutton M, Iyengar M, Henderson LS, Tarka EA, Bakris GL. Importance of blood pressure control in left ventricular mass regression. *J Am Soc hypertens* 2010;4:302-310.
66. Sen S, Tarazi RC, Khairallah PA, Bumpus FM. Cardiac hypertrophy in spontaneously hypertensive rats. *Circ Res* 1974;35:775-781.
67. Diamond JA, Phillips RA. Hypertensive heart disease. *Hypertens res* 2005;28:191-202
68. Katholi R, Couri DM. Left ventricular hypertrophy: major risk factor in patients with hypertension: update and practical clinical applications. *Int J Hypertens* 2011;2011:495349.
69. Ernst ME, Neaton JD, Grimm RH Jr, Collins G, Thomas W, Soliman EZ, Prineas RJ; Multiple Risk Factor Intervention Trial Research group. Long-term effects of chlorthalidone versus hydrochlorothiazide on electrocardiographic left ventricular hypertrophy in the multiple risk factor intervention trial. *Hypertension* 2011;58:1001-1007.

70. Piskorz D, Tommasi A. La hipertrofia ventricular izquierda no siempre revierte con el descenso de la presión arterial. *Insuf Card* 2010;5:11-16.
71. Okamoto K, Aoki K. Development of a strain of spontaneously hypertensive rats. *Jpn Circ J* 1963;27:282-293.
72. Kurtz TW, Morris RC Jr. Biological variability in Wistar-Kyoto rats. Implications for research with the spontaneously hypertensive rat. *Hypertension* 1987;10:127-131.
73. St Lezin E, Simonet L, Pravenec M, Kurtz TW. Hypertensive strains and normotensive 'control' strain. How closely are they related? *Hypertension* 1992;19:419-424.
74. Johnson ML, Ely DL, Turner ME. Genetic divergence between the Wistar-Kyoto rat and the spontaneously hypertensive rat. *Hypertension* 1992;19:425-427.
75. Doggrell SA, Brown L. Rat models of hypertension, cardiac hypertrophy and failure. *Cardiovasc Res* 1998;39:89-105.
76. Frohlich ED. Is the spontaneously hypertensive rat a model for human hypertension? *J Hypertension Suppl* 1986;4:S15-S19.
77. Dickhout JG, Lee RM. Structural and functional analysis of small arteries from young spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 1997;29:781-789.
78. Smith TL, y Hutchins PM. Central hemodynamics in the developmental stage of spontaneous hypertension in the unanesthetized rat. *Hypertension* 1979;1:508-517.
79. Folkow B. Early structural changes in hypertension: pathophysiology and clinical consequences. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993;22 (Suppl 1):S1-S6.
80. Palatini P, Julius S. Association of tachycardia with morbidity and mortality: pathophysiological considerations. *J Hum Hypertens* 1997;11 (Suppl 1):S19-S29.

81. Iams SG, Wexler BC. Inhibition of the development of spontaneous hypertension in SH rats by gonadectomy or estradiol. *J Lab Clin Med* 1979;94:608-616.
82. Ganten U, Schrödes G, Witt M, Zimmermann F, Ganten D, Stock G. Sexual dimorphism of blood pressure in spontaneously hypertensive rats: effects of anti-androgen treatment. *J Hypertens* 1989;7:721-726.
83. Nigro D, Fortes ZB, Scivoletto R, Barbeiro HV, Carvalho MH. Sex-related differences in the response of spontaneously hypertensive rats to angiotensin-converting enzyme inhibitor. *Endothelium* 1997;5:63-71.
84. Reckelhoff JF, Zhang H, Granger JP. Testosterone exacerbates hypertension and reduces pressure-natriuresis in male spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 1998;31(part 2):435-439.
85. Chang V, Fenning A, Levick SP, Loch D, Chunduri P, Iyer A, Teo YL, Hoey A, Wilson K, Burstow D, Brown L. Cardiovascular changes during maturation and ageing in male and female spontaneously hypertensive rats. *J Cardiovasc Pharmacol* 2011;57:469-478.
86. Capasso JM, Remily RM, Smith RH, Sonnenblick EH. Sex differences in the myocardial contractility in the rat. *Basic Res Cardiol* 1983;78:156-171.
87. Wang SN, Wyeth RP, Kennedy RH. Effects of gender on the sensitivity of rat cardiac muscle to extracellular Ca^{2+} . *Eur J Pharmacol* 1998;361:73-77.
88. Tamura T, Said S, Gerdes AM. Gender-related differences in myocyte remodeling in progression to heart failure. *Hypertension* 1999;33:676-680.
89. Kokubo M, Uemura A, Matsubara T, Murohara T. Noninvasive evaluation of the time course of change in cardiac function in spontaneously hypertensive rats by echocardiography. *Hypertens Res* 2005;28:601-609.

90. Cingolani OH, Yang XP, Cava sin MA, Carretero OA. Increased systolic performance with diastolic dysfunction in adult spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 2003;41:249-254.
91. Gerdts E, Roman MJ, Palmieri V, Wachtell K, Smith G, Nieminen MS, Dahlöf B, Devreux RB. Impact of age left ventricular hypertrophy regression during antihypertensive treatment with losartan or atenolol (the LIFE study). *J Hum Hypertens* 2004;18:417-422.
92. Carvajal K, Moreno-Sánchez R: Heart metabolic disturbances in cardiovascular diseases. *Arch Med Res* 2003;34:89-99.
93. Wambolt RB, Henning SL, English DR, Dyachkova Y, Lopaschuk GD, Allard MF. Glucose utilization and glycogen turnover are accelerated in hypertrophied rat hearts during severe low-flow ischemia. *J Moll Cell Cardiol* 1999;31:493-502.
94. Christe ME, Rodgers RL. Altered glucose and fatty acid oxidation in hearts of the spontaneously hypertensive rat. *J Mol Cell Cardiol* 1994;26:1371-1375.
95. Reutter BW, Huesman RH, Brennan KM, boutchko R, Hanrahan SM, Gullberg GT. Longitudinal evaluation of fatty acid metabolism in normal and spontaneously hypertensive rat hearts with dynamic microSPECT imaging. *Int J Mol Imaging* 2011; 2011:ID893129.
96. Hajri T, Ibrahimi A, Coburn CT, Knapp FF Jr, Kurtz T, Pravenec M, Abumrad NA. Detective fatty acid uptake in the spontaneously hypertensive rat is a primary determinant of altered glucose metabolism, hyperinsulinemia, and myocardial hypertrophy. *J Biological Chmistry* 2001;276:23661-23666.
97. Purushothaman S, Renuca Nair R, Harikrishnan VS, Fernandez AC. Temporal relation of cardiac hypertrophy, oxidative stress, and fatty acid metabolism in spontaneously hypertensive rat. *Moll Cell Biochem* 2011; 351:59-64.

98. LaPier TL, Rodnick KJ. Changes in cardiac energy metabolism during early development of female SHR. *Am J Hypertens* 2000;13:1074-81.
99. Conde MV, González MC, Quintana-Villamandos B, Abderrahim F, Briones AM, Condezo-Hoyos L, Regadera J, Susin C, Gómez de Diego JJ, Delgado-Baeza E, Díaz-Gil J, Arribas SM. Liver growth factor treatment restores cell-extracellular matrix balance in resistance arteries and improves left ventricular hypertrophy in SHR. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2011;301:H1153-H1165.
100. Devereux RB. Detection of left ventricular hypertrophy by M-mode echocardiography. *Hypertension* 1987;9 (Suppl 2):19-26.
101. Loch D, Chan V, Hoey A, Brown L. Rosuvastatin attenuates heart failure and cardiac remodelling in the ageing spontaneously hypertensive rat. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2009;105:262-270.
102. Yang XP, Liu YH, Rhaleb NE, Kurihara N, Kim HE, Carretero OA. Echocardiographic assessment of cardiac function in conscious and anesthetized mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 1999;277:H1967-H1974.
103. Kawahara Y, Tanonaka K, Daicho T, Nava M, Oikawa R, Nasa Y, Takeo S. Preferable anesthetic conditions for echocardiographic determination of murine cardiac function. *J Pharmacol Sci* 2005;99:95-104.
104. Handa N, Magata Y, Mukai T, Nishina T, Konihi J, Komeda M. Quantitative FDG-uptake by positron emission tomography in progressive hypertrophy of rat hearts in vivo. *Ann Nucl Med* 2007;21:569-576.
105. Kurtz T, Griffin A, Bidani A, Davisson R, Hall J. Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals. *Hypertension* 2005;25:299-310.

106. Sahn DJ, DeMaria A, Kisslo J, Weyman A. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation* 1978;58:1072-1083.
107. Slama M, Ahn J, Peltier M, Maizel J, Chemla D, Varagic J, et al. Validation of echocardiographic and Doppler indexes of left ventricular relaxation in adult hypertensive and normotensive rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 289:H1131-H1136.
108. Hurs EM, Zinovieva YA, Poddubnaya AV, Smolenskaya OG. Influence of nebivolol on left ventricular remodeling in patients with arterial hypertension without chronic heart failure. *Kardiologija* 2007;47:15-19.
109. Devereux RB, Dahlöf B, Gerdts E, Boman K, Nieminen MS, Papademetriou V, Rokkedal J, Harris KE, Edelman JM, Wachtell K. Regression of hypertensive left ventricular hypertrophy by losartan compared with atenolol: The losartan intervention for endpoint reduction in hypertension (LIFE) trial. *Circulation* 2004; 110:1456-1462.
110. Colucci WS, Koliass TJ, Adams KF, Armstrong WF, Ghali JK, Gottlieb SS, Greenberg B, Klibaner MI, Kukin ML, Sugg JE; REVERT Study Group. Metoprolol reverses left ventricular remodeling in patients with asymptomatic systolic dysfunction: The reversal of ventricular remodeling with Toprol-XL (REVERT) trial. *Circulation* 2007;116:49-56.
111. Nishio M, Sakata Y, Mano T, Ohtani T, Takeda Y, Miwa T, Hori M, Masuyama T, Kondo T, Yamamoto K. Beneficial effects of bisoprolol on the survival of hypertensive diastolic heart failure model rats. *Eur J Heart Fail* 2008;10:446-453.
112. Barone FC, Willette R, Nelson AH, Ohlstein EH, Brooks DP, Coatney RW. Carvedilol prevents and reverses hypertrophy-induced cardiac dysfunction. *Pharmacol* 2007;80:166-176.

113. Kodavanti UP, Schladweiler MC, Ledbetter AD, Watkinson WP, Campen MJ, Winsett DW, et al. The spontaneously hypertensive rat as a model of human cardiovascular disease: evidence of exacerbated cardiopulmonary injury and oxidative stress from inhaled emission particulate matter. *Toxicol Appl Pharmacol* 2000;164:250-263.
114. Simko F, Pechanova O. Remodelling of the heart and vessels in experimental hypertension: advances in protection. *J Hypertens* 2010;28 (Suppl 1):S1-S6.
115. Dávila DF, Donis LH, Odreman R, González M, Landaeta A. Patterns of left ventricular hypertrophy in essential hypertension: Should echocardiography guide the pharmacological treatment? *Int J Cardiol* 2008;124:134-138.
116. Koren MJ, Devereux RB, Casale PN, Savage DD, Laragh JH. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. *Ann Intern Med* 1991;114:345-352.
117. Ganau A, Devereux RB, Roman MJ, de Simone G, Pickering TG, Saba PS, Vargiu P, Simongini I, Laragh JH. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19:1550-1558.
118. Varon J, Marik PE. Perioperative hypertension management. *Vasc Health Manag* 2008;4:615-627.
119. Barrios V, Escobar C, Calderón A, Tomás JP, Ruiz S, Moya JL, Megías A, Vegazo O, Fernández R. Regression of left ventricular hypertrophy by a candesartan based regimen in clinical practice. The VIPE study. *JRAAS* 2006;7:236-42.
120. Wachtell K, Dahlöf B, Rokkedal J, Papademetriou V, Nieminen MS, Smith G, Gerds E, Boman K, Bella JN, Devereux RB. Change of left ventricular geometric pattern after 1 year of antihypertensive treatment: The losartan

- intervention for endpoint reduction in hypertension (LIFE) study. *Am Heart J* 2002;144:1057-64.
121. Cuspidi C, Meani S, Valerio C, Fusi V, Sala C, Maisaidi M, Zanchetti A. Effects of angiotensin II receptor blockade-based therapy with losartan on left ventricular hypertrophy and geometry in previously treated hypertensive patients. *Blood Press* 2006;15:107-115.
122. Muiesan ML, Salvetti M, Monteduro C, Bonzi B, Paini A, Viola S, Poisa P, Rizzoni D, Castellano M, Agabiti-Rosei E. Left ventricular concentric geometry during treatment adversely affects cardiovascular prognosis in hypertensive patients. *Hypertension* 2004;43:731-738.
123. Komatsu H, Yamada S, Iwano H, Okada M, Onozuka H, Mikami T, Yokoyama S, Inoue M, Kaga S, Nishida M, Shimizu C, Matsuno K, Tsutsui H. Angiotensin II receptor blocker, valsartan, increases myocardial blood volume and regresses hypertrophy in hypertensive patients. *Circ J* 2009;73:2098-2103.
124. Fogari R, Mugellini A, Destro M, Corradi L, Lazzari P, Zoppi A, Preti P, Derosa G. Losartan and amlodipine on myocardial structure and function: a prospective, randomized, clinical trial. *Diabet Med* 2012;29:24-31.
125. Papademetriou V, Gottdiener JS, Narayan P, Cushman WG, Zachariah PK, Gottdiener PS, Chase GA. Hydrochlorothiazide is superior to isradipine for reduction of left ventricular mass: results of a multicenter trial. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1802-1808.
126. Ziegelhöffner-Mihalovicova B, Arnold N, Marx G, Tannapfel A, Zimmer HG, Rasseler B. Effects of salt loading and various therapies on cardiac hypertrophy and fibrosis in young spontaneously hypertensive rats. *Life Sci* 2006;79:838-846.

127. Klingbeil AU, Schneider M, Martus P, Messerli FH, Schmieder RE. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. *Am J Med* 2003;115:41-46.
128. Verdecchia P, Schillaci S, Borgioni C, Ciucci A, Gattobigio R, Zampi I, Reboldi G, Porcellati C. Prognosis significance of serial changes in left ventricular mass in essential hypertension. *Circulation* 1998;97:48-54.
129. Hasenfuss G. Animal models of human cardiovascular disease, heart failure and hypertrophy. *Cardiovasc Res* 1998;39:60-76.
130. Boluyt MO, O'Neill L, Meredith AL, Bing OH, Brooks WW, Conrad CH, Crow MT, Lakatta EG. Alterations in cardiac gene expression during the transition from stable hypertrophy to heart failure. Marked upregulation of genes encoding extracellular matrix components. *Circ Res* 1994;75:23-32.
131. Byred RL, Sung RJ, Marks J, Parmley WW. Safety and efficacy of esmolol (ASL-8052): an ultrashort-acting beta-adrenergic blocking agent) for control of ventricular rate in supraventricular tachycardias. *J Am Coll Cardiol* 1984;3:394-399.
132. Limas C, Limas CJ. Reduced number of β -adrenergic receptors in the myocardium of spontaneously hypertensive rats. *Biochem Biophys Res Commun* 1978;82:710-714.
133. Yamada S, Ishima T, Tomita T, Hayashi M, Okada T, Hayashi E. Alterations in cardiac alpha and beta adrenoceptors during the development of spontaneous hipertensión. *J Pharmacol Exp Ther* 1984;228:454-460.
134. Michel MC, Wang XL, Schlicker E, Göthert M, Beckeringh JJ, Brodde O-E. Increased β_2 -adrenoceptor density in heart, lung and kidney of spontaneously hypertensive rats. *J Auton Pharmacol* 1987;7:41-51.
135. Nordlander MI. Functional consequences of structural adaptation of the heart in hypertension. *Hypertension* 1984;6:58-63.

136. Sjaastad I, Sejersted OM, Liebekk A, Bjornerheim R. Echocardiographic criteria for detection of post infarction congestive heart failure in rats. *J Appl Physiol* 2000;89:1445-1454.
137. Slama M, Ahn J, Varagic J, Susic D, Frohlich ED. Long-term left ventricular echocardiographic follow-up of SHR and WKY rats: effects of hypertension and age. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004;286:H181-H185.
138. Ziada AM. Additional salutary effects of the combination of exercise training and an angiotensin-converting enzyme inhibitor on the left ventricular function of spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens* 2009;27:1309-1316.
139. Masuyama T, Yamamoto K, Sakata Y, Doi R, Nishikawa N, Kondo H, Ono K, Kuzuya T, Sugawara M, Hori M. Evolving changes in doppler mitral flow velocity pattern in rats with hypertensive hypertrophy. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:2333-2338.
140. Tokushima T, Reid CL, Gardin JM. Left ventricular diastolic function in the early. *Am J Geriatr Cardiol* 2001;10:20-29.
141. Norton GR, Tsotetsi J, Trifunovic B, Hartford C, Candy GP, Woodiwiss AJ. Myocardial stiffness is attributed to alterations in cross-linked collagen rather than total collagen or phenotypes in spontaneously hypertensive rats. *Circulation* 1997;96:1991-1998.
142. Fang Y, Nicol L, Harouki N, Monteil C, Wecker D, Debunne M, Bauer F, Lallemand F, Richard V, Thuillez C, Mulder P. Improvement of left ventricular diastolic function induced by β -blockade. A comparison between nebivolol and metoprolol. *J Mol Cell Cardiol* 2011;51:168-176.
143. Jurkevicius R, Sakalyte G, Kavoliuniene A. Effects of beta blockers on left ventricular diastolic function: the importance of optimal heart rate reduction. *Acta Cardiol* 2007;62:269-274.

144. Vatner SF, Braunwald E. Cardiovascular control mechanisms in the conscious state. *N Engl J Med* 1975;293:970-976.
145. Roth DM, Swaney JS, Dalton ND, Gilpin EA, Ross J Jr. Impact of anesthesia on cardiac function during echocardiography in mice. *Am J physiol Heart Circ Physiol* 2002;282:H2134-H2140.
146. Barrick CJ, Rojas M, Schoonhoven R, Smyth SS, Threadgill DW. Cardiac response to pressure overload in 129S/SvImJ and C57BL/6J mice: temporal- and background-dependent development of concentric left ventricular hypertrophy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007;292:H2119-H2130.
147. Norton GR, Veliotis DGA, Osadchii O, Woodiwiss A, Thomas DP. Susceptibility to systolic dysfunction in the myocardium from chronically infarcted spontaneously hypertensive rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008; 294:H372-H378.
148. Keyes Jr JW. SUV: standard uptake or silly useless value? *J Nucl Med* 1995;36:1836-1839.
149. Shimoji K, Ravasi L, Schmidt K, Soto-Montenegro MI, Esaki T, Seidel J, Jagoda E, Sokoloff L, Green MV, Eckelman WC. Measurement of cerebral glucose metabolic rates in the anesthetized rat by dynamic scanning with ^{18}F -FDG, the ATLAS small animal PET scanner, and arterial blood sampling. *J Nucl med* 2004;45:665-672.
150. Zhao S, Kuge Y, Yi M, Zhao Y, Hatano T, Magota K, Nishijima K, Kohanawa M, Tamaki N. Dynamic ^{11}C -methionine PET analysis has an additional value for differentiating malignant tumors from granulomas: an experimental study using small animal PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011;38:1876-1886.
151. Kolwicz SC Jr, Tian R. Glucose metabolism and cardiac hypertrophy. *Cardiovasc Res* 2011;90:194-201.

152. Nascimben L, Ingwall JS, Lorell BH, Pinz I, Schultz V, Tornheim K, Tian R. Mechanisms for increased glycolysis in the hypertrophy rat heart. *Hypertension* 2004;44:662-667.
153. Kagaya Y, Kanno Y, Takeyama D, Ishide N, Maruyama Y, Takahashi T, Ido T, Takishima T. Effects of long-term pressure overload on regional myocardial glucose and free fatty acid uptake in rats. *Circulation* 1990;81:1353-1361.
154. Veress AI, Weiss JA, Huesman RH, Reutter BW, Taylor SE, Sitek A, Feng B, Yang Y, Gullberg GT. Measuring regional changes in the diastolic deformation of the left ventricle of SHR rats using microPET technology and hyperelastic warping. *Ann Biomed Eng* 2008;36:1104-1117.
155. Graham MM, Peterson LM, Hayward RM. Comparison of simplified quantitative analyses of FDG uptake. *Nucl Med Biol* 2000;27:647-655.
156. Mueller H, Ayres S. The role of propranolol in the treatment of acute myocardial infarction. *Prog Cardiovas Dis* 1977;19:405-412.
157. Eichhorn EJ, Bristow M. Medical therapy can improve the biological properties of the chronically failing heart: a new era in the treatment of heart failure. *Circulation* 1996;94:2285-2296.
158. Scorsin M, Mebazaa A, Al Attar N, Medini B, Callebort J, Raffoul R, Ramadan R, Mailet JM, Ruffenach A, Simoneau F, Nataf P, Payen D, Lessana A. Efficacy of esmolol as a myocardial protective agent during continuous retrograde blood cardioplegia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;125:1022-1029.
159. Xiao-Ming G, Kiriazis H, Moore XL, Feng XH, Sheppard K, Dart A, Du XJ. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 288:H2702-H2707.
160. Rosel EA, Muiesan MLEarly target organ damage and its reversibility yhe hearts. *Clin Exp Hypertens* 2004;26: 673-687.

161. Pierdomenico SD, Cuccurullo F. Risk reduction after regression of echocardiographic left ventricular hypertrophy in hypertension: a meta-analysis. *Am J Hypertens* 2010;23:876-881.
162. Zanchetti A. Cardiac hypertrophy as a target of antihypertensive therapy. *Nat Rev* 2010;7:66-67.
163. Raby KE, Brull SJ, Timimi F, Akhtar S, Rosenbaum S, Naimi C, Whittemore AD. The effect of heart rate control on myocardial ischemia among high-risk patients after vascular surgery. *Anesth Analg* 1999;88:477-482.
164. Kirshenbaum JM, Kloner RF, McG N, Antman EM. Use of an ultrashort-acting beta-receptor blocker (esmolol) in patients with acute myocardial ischemia and relative contraindications to beta-blockade therapy. *J Am Coll Cardiol* 1988;12:773-780.
165. Sorrentino SA, Doerries C, Manes C, Speer T, Dessy C, Lobysheva I, Mohmand W, Akbar R, Bahlmann F, Besler C, Schaefer A, Hilfiker-Kleiner D, Lüscher TF, Balligand JL, Drexler H, Landmesser U. Nebivolol exerts beneficial effects on endothelial function, early endothelial progenitor cells, myocardial neovascularization, and left ventricular dysfunction early myocardial infarction beyond conventional β_1 -blockade. *J Am Coll Cardiol* 2011;57: 601-611.
166. Walther T, Falk V, Langebartels G, Krüger M, Bernhardt U, Diegeler A, Gummert J, Autschbach R, Mohr F. Prospectively randomized evaluation of stentless versus conventional biological aortic valves. Impact on early regression of left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1999;100 (Suppl II):II-6-II-10.
167. Arribas SM, Daly CJ, Mc Grath IC. Measurements of vascular remodeling by confocal microscopy. *Methods Enzymol* 1999;307:246-273.

168. Camici PG, Olivetto I, Rimoldi OE. The coronary circulation and blood flow in left ventricular hypertrophy. *J Mol Cell Cardiol* 2012;52:857-864.
169. Hale TM, Robertson SJ, Burns KD, Deblois D. Short-term ACE inhibition confers long-term protection against target organ damage. *Hypertens Res* 2012. doi:10.1038/hr.2012.2.

ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Balanza animal pequeño.	55
Figura 2. Estufa animal pequeño.	55
Figura 3. Aparato medición tensión arteria.l	56
Figura 4. Ecocardiógrafo.	56
Figura 5. Sonda lineal de ecocardiógrafo.	57
Figura 6. Cambios en la presión arterial sistólica en las ratas WKY (Wistar-Kyoto tratadas con placebo), SHR (ratas hipertensas espontáneas tratadas con placebo) y SHR-E (ratas hipertensas espontáneas tratadas con esmolol). Los datos fueron obtenidos a la 0, 12, 24, 36 y 48 horas del tratamiento. Los valores se muestran como media \pm DS. * $P < 0,05$ vs. WKY; † $P < 0,01$ vs. WKY; ‡ $P < 0,001$ vs. WKY; § $P < 0,05$ vs. SHR; $P < 0,01$ vs. SHR; # $P < 0,001$ vs. SHR.	70
Figura 7. Cambios en la frecuencia cardíaca en las ratas WKY (Wistar-Kyoto tratadas con placebo), SHR (ratas hipertensas espontáneas tratadas con placebo) y SHR-E (ratas hipertensas espontáneas tratadas con esmolol). Los datos fueron obtenidos a la 0, 12, 24, 36 y 48 horas del tratamiento. Los valores se muestran como media \pm DS. * $P < 0,05$ vs. WKY; † $P < 0,01$ vs. WKY; ‡ $P < 0,001$ vs. WKY; § $P < 0,05$ vs. SHR; $P < 0,01$ vs. SHR; # $P < 0,001$ vs. SHR.	70
Figura 8. En la parte superior se muestran imágenes representativas del grosor de la pared posterior (PPd) del ventrículo izquierdo y septo interventricular (SIVd) en los tres grupos de estudio realizadas mediante ecocardiografía modo-M (A). Cambios en PPd del ventrículo izquierdo (B), y SIVd (C) en las ratas WKY (Wistar-Kyoto tratadas con placebo), SHR (ratas hipertensas espontáneas tratadas con placebo) y SHR-E (ratas hipertensas espontáneas tratadas con esmolol). * $P < 0,05$ vs. WKY; † $P < 0,01$ vs. WKY; ‡ $P < 0,001$ vs. WKY; § $P < 0,05$ vs. SHR; $P < 0,01$ vs. SHR; # $P < 0,001$ vs. SHR. Los valores se muestran en media \pm DS. n = número de ratas.	74
Figura 9. Cambios en la masa del ventrículo izquierdo (A) y masa del ventrículo izquierdo indexada (B) en las ratas WKY (Wistar-Kyoto tratadas con placebo), SHR (ratas hipertensas espontáneas tratadas con placebo) y SHR-E (ratas hipertensas espontáneas tratadas con esmolol). * $P < 0,05$ vs. WKY; † $P < 0,01$ vs. WKY; ‡ $P < 0,001$ vs. WKY; § $P < 0,05$ vs. SHR; $P < 0,01$ vs. SHR; # $P < 0,001$ vs. SHR.	75

0,001 vs. SHR. Los valores se muestran en media \pm DS. n = número de ratas.

Figura 10. Cambios en la fracción de eyección (A) y en la fracción de 77
acortamiento (B) en las ratas WKY (Wistar-Kyoto tratadas con placebo), SHR
(ratas hipertensas espontáneas tratadas con placebo) y SHR-E (ratas
hipertensas espontáneas tratadas con esmolol). * $P < 0,05$ vs. WKY; † $P < 0,01$
vs. WKY; ‡ $P < 0,001$ vs. WKY; § $P < 0,05$ vs. SHR; || $P < 0,01$ vs. SHR; # $P <$
0,001 vs. SHR. Los valores se muestran en media \pm DS. n = número de ratas.

Figura 11. En la parte superior se muestran imágenes representativas de la onda 79
E, onda A, relación E/A y tiempo de deceleración (TD) medidos mediante doppler
pulsado (A) en los tres grupos de estudio. Cambios en la relación E/A en las ratas
WKY (Wistar-Kyoto tratadas con placebo), SHR (ratas hipertensas espontáneas
tratadas con placebo) y SHR-E (ratas hipertensas espontáneas tratadas con
esmolol). Los valores se muestran en media \pm DS. n = número de ratas.

Figura 12. Imágenes representativas de la captación de ^{18}F -FDG del miocardio 81
del ventrículo izquierdo en las ratas WKY (Wistar-Kyoto tratadas con placebo),
SHR (ratas hipertensas espontáneas tratadas con placebo) y SHR-E (ratas
hipertensas espontáneas tratadas con esmolol) realizadas mediante tomografía
por emisión de positrones.

Figura 13. Cuantificación del metabolismo regional de la glucosa en el miocardio 82
del ventrículo izquierdo en las ratas WKY (Wistar-Kyoto tratadas con placebo),
SHR (ratas hipertensas espontáneas tratadas con placebo) y SHR-E (ratas
hipertensas espontáneas tratadas con esmolol) medido mediante SUV
(*standardized uptake value*). Los valores se muestran en media \pm DS. n = número
de ratas.

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Distribución de los grupos experimentales y número de animales utilizados.	52
Tabla 2. Cambios en el peso y la glucemia de las ratas WKY (Wistar-Kyoto tratadas con placebo), SHR (ratas hipertensas espontáneas tratadas con placebo) y SHR-E (ratas hipertensas espontáneas tratadas con esmolol).	69
Tabla 3. Cambios en la geometría del ventrículo izquierdo medidos por ecocardiografía modo-M en las ratas WKY (Wistar-Kyoto tratadas con placebo), SHR (ratas hipertensas espontáneas tratadas con placebo) y SHR-E (ratas hipertensas espontáneas tratadas con esmolol).	72
Tabla 4. Patrones de geometría del ventrículo izquierdo medidos por ecocardiografía modo-M en las ratas WKY (Wistar-Kyoto tratadas con placebo), SHR (ratas hipertensas espontáneas tratadas con placebo) y SHR-E (ratas hipertensas espontáneas tratadas con esmolol).	73
Tabla 5. Parámetros de función sistólica medidos por ecocardiografía modo-M en las ratas WKY (Wistar-Kyoto tratadas con placebo), SHR (ratas hipertensas espontáneas tratadas con placebo) y SHR-E (ratas hipertensas espontáneas tratadas con esmolol).	76
Tabla 6. Parámetros de función diastólica del ventrículo izquierdo medidos por Doppler pulsado en las ratas WKY (Wistar-Kyoto tratadas con placebo), SHR (ratas hipertensas espontáneas tratadas con placebo) y SHR-E (ratas hipertensas espontáneas tratadas con esmolol).	78